

Philipps-Universität Marburg

**Aus dem medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dr. W.H. Oertel**

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg**

**Krankheitskosten und gesundheitsbezogene Lebensqualität
bei Patienten mit Multipler Sklerose**



**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg**

vorgelegt von

**Gabriele Wienemann
aus Hamburg**

Marburg 2012

**Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 10.04.2012**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

**Dekan: Prof. Dr. med. Klose
Referent: Prof. Dr. med. Dodel
Korreferent: Fr. Prof. Dr. med. Kopp**

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....	11
1.2 Darstellung des Krankheitsbildes Multiple Sklerose	11
1.2.1 Klinik	11
1.2.2 Symptomatik	13
1.2.3 Diagnosekriterien und Diagnostik	15
1.2.4 Differentialdiagnosen	17
1.2.5 Therapie	18
1.2.6 Epidemiologie	20
II. Ökonomische Forschung im Gesundheitswesen.....	22
2.1 Grundlagen der Gesundheitsökonomie	22
2.2 Stand der Forschung	23
2.3 Gesundheitsökonomische Evaluationen	25
2.3.1 <i>Top-down</i> vs. <i>bottom-up</i>	26
2.3.2 Retrospektiv vs. Prospektiv	27
2.4 Arten der gesundheitsökonomischen Analyse.....	27
2.4.1 Kosten-Analyse	28
2.4.2 Krankheitskosten-Analyse	28
2.4.3 Kosten-Kosten-Analyse/ Minimierungsanalyse	29
2.4.4 Kosten-Nutzen-Analyse	30
2.4.5 Kosten-Effektivitäts-Analyse	30
2.4.6 Kosten-Nutzwert-Analyse	31
2.5 Kostenkomponenten	31
2.6 Perspektiven und Kostenträger	33
2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	34
2.8 Ziele und Hypothesen der Studie.....	36
III. Patienten und Methoden	38
3.1 Studiendesign	38
3.2 Patientenauswahl und Ausschlusskriterien.....	38
3.3 Erhebung allgemeiner Informationen und des sozialen Status.....	39
3.4 Erhebung des klinischen Status und der Begleiterkrankungen	40
3.4.1 Expanded Disability Status Score (EDSS)	40
3.4.2 Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)	42
3.6.3 Beck Depression Inventory II	43
3.6.4 Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)	43
3.4.3 Begleiterkrankungen und globale Krankheitsbeurteilung	44
3.5 Krankheitskostenberechnung.....	44
3.5.1 Direkte Kosten	44
3.5.2 Zuzahlungen	46
3.5.3 Indirekte Kosten	47
3.6 Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	48
3.6.1 EQ-5D und EQ VAS	51
3.6.2 Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS)	49
3.7 Statistik und elektronische Datenverarbeitung	50

IV. Ergebnisse	51
4.1 Struktur der Studienpopulation.....	51
4.1.1 Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer	51
4.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung	52
4.1.3 Krankheitsverlauf	53
4.1.4 Familien-, Ausbildungs-, Sozial- und Arbeitsstatus	54
4.1.5 Beschäftigungsstatus	55
4.1.6 Einkommen.....	56
4.1.7 Krankenversicherung.....	57
4.2 Klinischer Status.....	57
4.2.1 EDSS	57
4.2.2 MSFC	58
4.2.3 Begleiterkrankungen und globale Krankheitsbeurteilung	61
4.4.3 BDI II	63
4.4.4 MFIS	65
4.3 Krankheitskosten	67
4.3.1 Gesamtkosten	68
4.3.2 Direkte Kosten	72
4.3.3 GKV/PKV vs. Zuzahlungen	82
4.3.4 Indirekte Kosten	83
4.4 Gesundheitsbedingte Lebensqualität	86
4.4.1 EuroQoL (EQ-5D und EQ VAS)	87
4.4.2 FAMS	90
4.5 Zusammenhang zwischen Kosten und Lebensqualität.....	92
V. Diskussion.....	96
5.1 Ergebnisinterpretation und Hypothesen	96
5.2 Lebensqualität.....	101
5.2.1 EQ-5D	101
5.2.2 FAMS	103
5.2.3 BDI II	105
5.3 Stärken und Schwächen der Studie	106
5.3.1 Stichprobenauswahl	106
5.3.2 Stichprobengröße	108
Zusammenfassung	111

Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz von Symptomen bei Multipler Sklerose nach (Swingler and Compston 1992)	13
Tabelle 2: Kostenarten und deren Einzelmerkmale nach Schöffski.....	32
Tabelle 3: Nach Neurostatus Expanded Disability Status Scale	41
Tabelle 4: Demographisch-klinische Daten der Studienpopulation. EDSS: Expanded Disability Status Scale. Angegeben sind Mittelwerte, SD und Minimum und Maximum.	51
Tabelle 5: Charakterisierung der nicht-teilnehmenden Patienten.....	52
Tabelle 6: Alter der Studienteilnehmer zum Befragungszeitpunkt	53
Tabelle 7: Verteilung der MS Verlaufsformen in der Studiengruppe	53
Tabelle 8: Berufliche Ausbildungsabschlüsse der Studienteilnehmer	55
Tabelle 9: Monatliches Bruttoeinkommen der berufstätigen Studienteilnehmer.....	57
Tabelle 10: Ergebnisse der 8m Gehstrecke in Sekunden	59
Tabelle 11: Ergebnisse des Nine-Hole Peg Tests in Sekunden (Prüfung der Feinmotorik der Finger)	60
Tabelle 12: Ergebnisse des Paced Auditory Serial Addition (PASAT) Tests, Anzahl richtiger Antworten aus 60 Erreichbaren (Konzentrationstest).....	61
Tabelle 13: Globale aktuelle Einschätzung des Gesundheitszustandes im Arztfragebogen durch den behandelnden Arzt.....	62
Tabelle 14: BDI II: Korrelationen zu anderen Faktoren.....	64
Tabelle 15: Ausgewählte Fragen aus der Modified Fatigue Impact Scale	66
Tabelle 16: Modified Fatigue Impact Scale: Univariate Korrelationen zu anderen Faktoren.....	67
Tabelle 17: Detaillierte Liste der Verteilung der Gesamtkosten	70
Tabelle 18: Direkte und indirekte Kosten pro Patient im Quartal	71
Tabelle 19: Gesamtkosten pro Patient im Quartal.....	72
Tabelle 20: Übersicht der direkten Kosten	73
Tabelle 21: Kosten für verschreibungspflichtige Medikamente pro Quartal	74

Tabelle 22: Direkte medizinische Kosten pro Quartal in der untersuchten Patientengruppe stratifiziert nach verschiedenen Kostenparametern.	79
Tabelle 23: Direkte nicht-medizinische Kosten pro Quartal in €.....	81
Tabelle 24: Kosten der Krankenkassen und Eigenzahlung der Patienten im Vergleich	82
Tabelle 25: Ergebnisse des EQ-5D, Anzahlen der jeweiligen Antworten	87
Tabelle 26: EQ-5D Ergebnisse der univariaten Analyse	88
Tabelle 27: FAMS, Ergebnisse der univariaten Analyse	90
Tabelle 28: Signifikante Korrelationen des FAMS und seiner Subskalen, dargestellt als <i>p</i> -Werte	91
Tabelle 29: Anteil der Verlaufsformen im Vergleich mit der Studie	107

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: a) RRMS, b) RRMS mit unvollständigen Remissionen c) PPMS d) PPMS, zeitweise Stillstand oder Besserung e) Übergang von RRMS zu SPMS ohne Schübe f) von RRMS zu SPMS mit Schüben und Verschlechterung zwischen den Schüben (nach: (Poeck 2006)).....	12
Abbildung 2: Übersicht der gesundheitsökonomischen Evaluationen nach Schöffski (Schöffski, 2000)	27
Abbildung 3: Höchster allgemeinbildender Schulabschluss der Studienteilnehmer	54
Abbildung 4: Beschäftigungsstatus der Studienteilnehmer	56
Abbildung 5: Verteilung der EDSS-Werte in der Studienpopulation	58
Abbildung 6: Anteil der Patienten mit neuropsychiatrischen Störungen	62
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Depression und Fatigue.....	65
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Depression (BDI II) und Fatigue (MFIS)	65
Abbildung 9: Übersicht über die Verteilung der Gesamtkosten.....	69
Abbildung 10: Kosten der verschriebenen MS-spezifischen Medikamente pro Quartal	75
Abbildung 11: Anteil der verschiedenen verschriebenen MS-Medikamente in der Studienpopulation.....	75
Abbildung 13: Anteil der Frührentner bezogen auf den EDSS-Wert.....	84
Abbildung 14: Korrelation zwischen direkten und indirekten Kosten und dem EDSS-Wert	85
Abbildung 15: Korrelation zwischen direkten und indirekten Kosten und Verlaufsform	86
Abbildung 16: Anteil der MS-Patienten der vorliegenden Studie mit Problemen in den EQ-5D-Dimensionen	89
Abbildung 17: Univariate Korrelation zwischen direkten und indirekten Kosten mit dem EQ-5D Index Score	93
Abbildung 18: Univariate Korrelation zwischen direkten und indirekten Kosten mit dem EQ VAS.....	94
Abbildung 19: Univariate Korrelation zwischen direkten und indirekten Kosten mit dem Grad der Depression	95

Abbildung 20: Univariate Korrelation zwischen direkten und indirekten Kosten mit dem Grad der Fatigue	95
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Krankheitsschwere und Medikamentenkosten, übrigen direkten Kosten und indirekten Kosten	99
Abbildung 22: Vergleich von direkten Kostenfaktoren zwischen der Studie von Kobelt et al. (Kobelt, Berg et al. 2006) und der vorliegenden Studie.	100
Abbildung 23: Anteil der MS-Patienten mit Problemen in den EQ-5D-Dimensionen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (König, Bernert et al. 2005)	102
Abbildung 24 und 25: EQ VAS- Werte im Vergleich zwischen MS-Patienten und der Allgemeinbevölkerung stratifiziert nach Punktwert (Abb. 24) und Alter (Abb. 25)	103

Abkürzungsverzeichnis

ADEM	Akute disseminierte Encephalomyelitis
BDI II	2. Version des Beck Depressions Inventars
CIS	Clinically isolated syndrome, Vorstufe der Multiplen Sklerose, noch nicht endgültig bestätigt
CT	Computertomographie
DMD	Disease modifying drug
DRG	Diagnosis Related Groups, diagnosebezogene Fallgruppen
EDSS	Expanded disability status scale, Einteilung des Schweregrads einer Multiplen Sklerose
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensionen, generisches Lebensqualitäts-Messinstrument
EQ VAS	EuroQol Visuelle Analog Skala
FAMS	Functional Assessment of Multiple Sclerosis
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
IgG	Immunglobulin G
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDC	Major Diagnostic Category, Hauptdiagnosegruppe
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MS	Multiple Sklerose
MRT	Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie
MSFC	Multiple sclerosis functional composite
NMO	Neuromyelitis optica
OKB	Oligoklonales Bandenmuster
PKV	Private Krankenversicherung
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
QALY	Quality adjusted life year, Qualitäts-adjustiertes Lebensjahr
RRMS	Relapsing-remitting Multiple Sklerose, schubförmig intermittierende Multiplen Sklerose
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose

VEP	Visuell evozierte Potentiale
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

I. Einleitung

1.2 Darstellung des Krankheitsbildes Multiple Sklerose

1.2.1 Klinik

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, deren Ursache bis heute unbekannt ist, bei der jedoch autoimmunologische Prozesse eine wesentliche Rolle spielen (Stadelmann, Wegner, & Brück, 2010). Daneben werden genetische Faktoren und Umwelteinflüsse, z.B. Virusinfektionen, als Risiken für die Krankheitsentstehung in Betracht gezogen (Brettschneider et al., 2009; M Pugliatti et al., 2008).

Durch die Entzündungsprozesse erfolgt eine Schädigung der Myelinscheiden (Nervenhüllen), die für die schnelle Weiterleitung von Erregungspotentialen zuständig sind. Aber auch der Nervenfortsatz selbst, das Axon, kann Schaden nehmen. Beides führt zur Beeinträchtigung der entsprechenden Nervenfunktion (Lassmann, Brück, & Lucchinetti, 2007).

Die Entzündungsprozesse erzeugen in der Kernspintomographie sichtbare Läsionen, die auch nach Abklingen der Symptome vorhanden bleiben.

Man unterscheidet drei Verlaufsformen (Lublin & Reingold, 1996): 80% der MS-Patienten leiden anfangs an dem besser behandelbaren schubförmigen Verlauf, im Englischen relapsing-remitting (RRMS) genannt. Ein Schub ist definiert als eine neu aufgetretene neurologische Störung oder plötzliche Verschlechterung eines früheren Symptoms, welche mindestens 24 Stunden anhält (L. Kappos, Lechner-Scott, J., Lienert, C., Baumhackl, U., Hartung, H.-P., Mamoli, B., Rieckmann, P., 1998; C. H. Polman et al., 2005). Bei der RRMS bilden sich die Funktionsausfälle nach einigen Tagen bis Wochen zunächst oft vollständig zurück, allerdings bleiben bei den meisten Patienten mit zunehmender Krankheitsdauer irreversible Schäden bestehen. Die RRMS geht in ca. 50% der Fälle innerhalb von zehn Jahren in einen sekundär chronisch progredienten Typ (SPMS) über (Poeck, 2006), bei der die Behinderung ohne akute

Krankheitsschübe fortschreitet oder zwischen den Schüben kontinuierlich zunimmt. Die Übergänge von RRMS zu SPMS sind, wie Abb.1 verdeutlicht, fließend, sodass eine Zuordnung nicht immer zweifelsfrei erfolgen kann (M. Pugliatti et al., 2006). Die primär chronisch progrediente MS (PPMS) betrifft 4-10% der Patienten und zeigt von Beginn an eine kontinuierliche Verschlechterung ohne ein Auftreten von Krankheitsschüben.

Es ist sehr schwierig, den Verlauf der Erkrankung des Einzelnen bei Diagnosestellung abzuschätzen, so kann ein Patient nach 10 Jahren mit MS stark behindert aber auch fast unbeeinträchtigt sein.

Folgende klinische Faktoren sprechen jedoch für einen langsamen günstigeren Verlauf: Beginn der Krankheit in jungen Jahren, weibliches Geschlecht, sensible Störung oder Optikusneuritis als Erstsymptom, vollständige Rückbildung der initialen Symptome, langes Intervall zwischen den Schüben und niedrige Schubrate im ersten Krankheitsjahr (Richards, Sampson, Beard, & Tappenden, 2002).

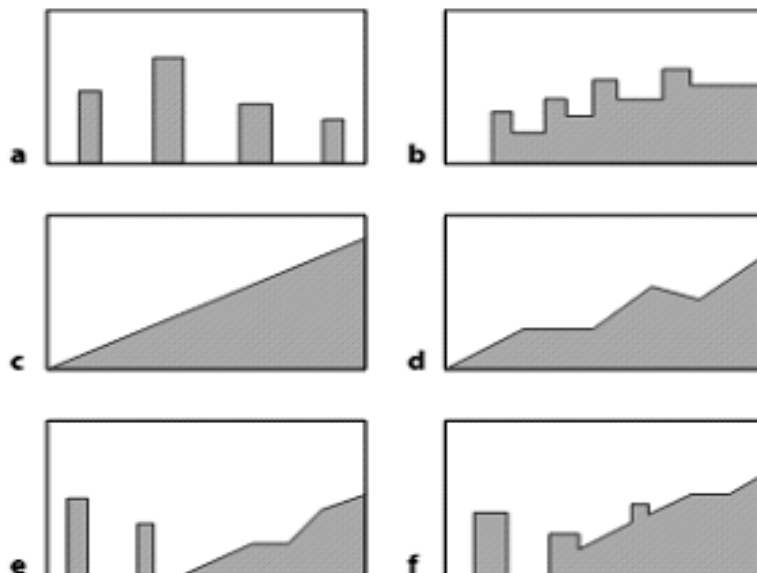


Abbildung 1: a) RRMS, b) RRMS mit unvollständigen Remissionen c) PPMS d) PPMS, zeitweise Stillstand oder Besserung e) Übergang von RRMS zu SPMS ohne Schübe f) von RRMS zu SPMS mit Schüben und Verschlechterung zwischen den Schüben (nach: (Poeck, 2006))

1.2.2 Symptomatik

Die Vielzahl der möglichen Symptome, deren relative Häufigkeiten in Tabelle 1 dargestellt sind, spiegelt fast die gesamte Bandbreite der Nervenfunktionen wider.

Symptom bzw. Störung der/des	Symptome im Krankheitsverlauf in Prozent	Symptome zu Krankheitsbeginn in Prozent
Paresen	89	22
Sensibilität	87	34
Gleichgewichts	82	11
Blasenfunktion	71	1
Fatigue	57	2
Krämpfe	52	0,6
Doppelbilder	51	8
Sehens	49	13
Mastdarms	42	0
Dysarthrie	37	0,6
Schwindel	36	4,3
Gesichtsschmerz	35	2
Gedächtnis	32	0,3
Kopfschmerz	30	2
neuro-psychatisch	23	0,3
Hörens	17	0,6
Facialisparese	16	1
Schluckstörung	13	0,3
Hauterscheinung	12	0

Tabelle 1: Prävalenz von Symptomen bei Multipler Sklerose nach (Swingler & Compston, 1992)

Häufig kommt es zu Taubheits- und Kribbelgefühlen oder zu motorischen Störungen wie Spastiken und Lähmungen in den Extremitäten. Des Weiteren leiden viele Patienten an Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen (Schäden des Kleinhirns) und vorübergehender Erblindung oder Sehverschlechterung durch Optikusneuritis (Entzündung des Sehnervs). Schluck- und Sprachstörungen kommen ebenfalls vor, seltene Manifestationen sind z.B. Trigeminusneuralgie und Fazialisparese. In 71% der Fälle treten Blasenstörungen auf. Ihre schwerste Form, die Inkontinenz, wirkt sich durch

Einschränkungen im Alltag belastend auf die Betroffenen aus. Es können auch Inkontinenzen des Darms, sowie sexuelle Dysfunktionen vorkommen.

Unter chronischen Schmerzen leidet nur ein Teil der Patienten (Henze, Rieckmann, & Toyka, 2006).

Neben der körperlichen Behinderung treten häufig neuropsychiatrische Symptome auf: charakteristisch ist eine Verschlechterung der Konzentration und Merkfähigkeit und eine Beeinträchtigung der Stimmungslage, bis hin zur Depression.

Circa 75% der Patienten leiden an einer unnatürlichen körperlichen und/oder geistigen Müdigkeit, die meist im Laufe des Tages zunimmt und die Betroffenen zwingt, häufige Pausen zu machen oder anstrengende Tätigkeiten ganz zu vermeiden (Henze et al., 2006). Diese vorzeitige Ermüdung, Fatigue genannt, führt oft zu einer Verminderung der Lebensqualität sowie zur Erwerbsunfähigkeit und Frühberentung (P. Flachenecker et al., 2006).

Bei einem Teil der Patienten wird die an einem Stück zu bewältigende Gehstrecke durch die Schwäche in den Beinen und die Gleichgewichtsstörungen immer kürzer, sie benötigen dann eine Gehhilfe bzw. einen Rollstuhl.

Die Lebenserwartung von Menschen mit Multipler Sklerose ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung nur geringgradig reduziert (Ragonese, Aridon, Salemi, D'Amelio, & Savettieri, 2008).

Anders als beim Morbus Parkinson oder dem Morbus Alzheimer ist MS eine neurologische Erkrankung mit frühem Erstmanifestationsalter. Der Erkrankungsbeginn liegt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, bei Frauen durchschnittlich etwas früher als bei Männern (P. Flachenecker, Zettl, U., 2006).

Die meisten Fälle von MS kommen sporadisch vor. Es gibt jedoch auch familiäre Häufungen, die auf eine erbliche Komponente der Krankheitsursache hindeuten. Die Wahrscheinlichkeit, dass eineiige Zwillinge beide von MS betroffen sind, beträgt etwa 25%. Ein Kind eines MS-kranken Elternteils hat ein Risiko von 1,83% ebenfalls an MS zu erkranken, sind beide Elternteile erkrankt, steigt das Risiko auf 6%, verglichen mit dem etwa 0,1%igen Risiko der Allgemeinbevölkerung. Es gibt jedoch Familien in

denen MS deutlich häufiger auftritt, als die empirisch ermittelten Daten erwarten ließen (R. M. Schmidt, Hoffmann, F.A., 2006).

1.2.3 Diagnosekriterien und Diagnostik

Typische Erstsymptome der Multiplen Sklerose sind z.B. ein Kribbeln und Taubwerden der Hände oder Füße oder eine vorübergehende Schwäche bzw. Lähmung einer der Extremitäten. Anders als bei einem Schlaganfall, bei dem es zum plötzlichen Funktionsausfall kommt, entwickeln sich die Beschwerden hier über mehrere Tage bis Wochen und bilden sich normalerweise nach einigen Wochen zurück. In 15-20% der Fälle ist eine Sehnerventzündung mit vorübergehendem Verschwommensehen oder transienter Erblindung auf einem Auge das Erstsymptom (Sommer, 2006). Jedoch nicht alle Patienten mit einer Optikusneuritis entwickeln MS. Ist zu diesem Zeitpunkt die MRT unauffällig, beträgt das Risiko 16%, bei ein bis zwei Läsionen 37% und bei drei oder mehr Läsionen 51% in den nächsten fünf Jahren an MS zu erkranken (Arnold, 2005). Auch Gang- und Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Doppelbilder oder Nystagmus können erste Anzeichen einer Multiplen Sklerose sein.

Bei der neurologischen Untersuchung können übersteigerte Reflexe, ein pathologischer Babinski-Reflex, Nystagmen oder vermindertes Vibrationsempfinden auftreten (R.M. Schmidt, Hoffmann, F.A., 2006). Häufig haben die Patienten Schwierigkeiten, auf einer Linie zu balancieren sowie mit geschlossenen Augen und ausgestreckten Armen gerade stehenzubleiben (Romberg-Versuch). Intentionstremor und Dysdiadochokinese können auf eine Schädigung des Kleinhirns hinweisen. Patienten ohne akuten Schub können auch einen vollständig unauffälligen neurologischen Befund haben.

Es gibt keine Untersuchung, die es ermöglicht eine Multiple Sklerose mit 100%iger Sicherheit nachzuweisen (McDonald et al., 2001; The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2004). Die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen, sind neben einer ausführlichen Anamnese und klinisch-neurologischen Untersuchung, die Liquordiagnostik und die kraniale Kernspintomographie (MRT).

Die MRT erlaubt den Nachweis selbst kleiner Läsionen; außerdem werden mithilfe von Kontrastmittel Störungen der Blut-Hirn-Schranke erkennbar, womit man vor allem neu

augetretene Herde darstellen kann. Durch die MRT-Untersuchung hat man herausgefunden, dass die Zahl der im Bild erkennbaren Läsionen oft um ein Vielfaches höher ist als die klinisch feststellbaren Schübe und dass die Entzündung schon etwa 10 Jahre vor der Erstmanifestation und auch zwischen den Schüben aktiv sein kann (Poeck, 2006).

Die Liquoruntersuchung ist ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel. Nach Entnahme des Hirnwassers aus dem Spinalkanal wird es auf Lymphozytengehalt und Eiweiß untersucht. Beide Parameter sind bei der Erkrankung typischerweise leicht erhöht. Es besteht eine hohe Sensitivität, denn wenige MS-Betroffene haben einen völlig unauffälligen Liquorbefund, aber geringe Spezifität, weil ähnliche Veränderung auch bei anderen ZNS-Erkrankungen auftreten. Einen spezifischeren Hinweis gibt jedoch die vermehrte intrathekale IgG-Produktion. Diese Antikörper lassen sich durch isoelektrische Fokussierung als oligoklonales Bandenmuster (OKB) erkennen und treten bei bis zu 95 % der MS-Kranken auf.

Als klinisch isoliertes Syndrom (CIS) bezeichnet man ein einmaliges MS-typisches Ereignis, beschränkt auf ein einzelnes Symptom, das den ersten Schub einer MS darstellen könnte (C. H. Polman et al., 2005). Gerade bei Personen im CIS-Stadium sind oligoklonale Banden ein wichtiger prognostischer Faktor, bei deren Nachweis sich die Wahrscheinlichkeit, einen zweiten Schub zu erleiden, verdoppelt (Tintore et al., 2008).

Eine weitere Rolle spielt die Elektrophysiologie. Sie misst die evozierten Potentiale nach kortikaler Magnetstimulation. Da bei MS häufig der Sehnerv betroffen ist, sind vor allem die visuell-evozierten Potentiale (VEP) von Bedeutung. Eine Verzögerung der Nervenleitung lässt sich noch Jahre nach einer Neuritis nervi optici feststellen, auch wenn diese unbemerkt verlief.

Im Jahr 2001 wurden die Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose von McDonald und Mitarbeitern (McDonald et al., 2001) neu erarbeitet und 2005 einer Revision unterzogen (C. H. Polman et al., 2005). Sie messen dem klinischen Verlauf und der Magnetresonanztomographie die größte Bedeutung zu, während Liquoruntersuchung und VEP als Zusatzkriterien bei unklaren Befunden gewertet wurden. Hiernach gilt die MS nach mindestens zwei Schüben, die jeweils eine unterschiedliche Nervenfunktion betreffen, als bewiesen, wenn andere mögliche Diagnosen ausgeschlossen werden

konnten. Neu ist, dass auch zwei Schübe, die dieselbe Funktion betreffen, die Diagnose sichern können, wenn in der MRT mindestens zwei Läsionen nachweisbar sind. Ebenfalls möglich wäre nur ein Schub mit zwei verschiedenen betroffenen Regionen und in der MRT Läsionen unterschiedlichen Alters. Es muss also immer eine räumliche und eine zeitliche Dissemination nachgewiesen werden.

Bei der PPMS ist eine Dauer der Beschwerden von einem Jahr oder zeitliche Dissemination die Voraussetzung zur Diagnosestellung.

Neuere Studien belegen, dass eine frühe medikamentöse Schubprophylaxe den Verlauf der Krankheit positiv beeinflusst und sogar den Krankheitsausbruch verzögern oder verhindern kann (Sommer, 2006). Daher wird eine frühe Diagnosestellung zunehmend wichtiger. Schon im CIS-Stadium, einem Vorstadium der MS, sollte die Therapie begonnen werden, weil sich hierdurch neuesten Studien zufolge das Risiko tatsächlich eine MS zu entwickeln um 35-50% reduzieren lässt (L. Kappos et al., 2007; L. Kappos et al., 2006; Schweikert, 2008).

1.2.4 Differentialdiagnosen

Zu den Differentialdiagnosen zählen entzündliche Gefäßerkrankungen (Vaskulitiden): ZNS-Angiitis, Panarteriitis nodosa, Wegener-Granulomatose und Churg-Strauss-Syndrom, sowie die autoimmunen Systemerkrankungen: Morbus Behçet, Rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose und Systemischer Lupus erythematodes. Bakterielle und virale Entzündungen des ZNS wie z.B. durch Borreliose, Lues, Tuberkulose und HIV müssen ausgeschlossen werden. Des Weiteren kommen differentialdiagnostisch Myopathien und v.a. bei älteren Patienten auch ischämische Ursachen in Betracht. Im Jahr 2006/2007 wurde von einem internationalen Expertenteam ein Konsens zum diagnostischen Vorgehen und dem Prüfen von Differentialdiagnosen der Multiplen Sklerose vorgelegt (D. H. Miller et al., 2008). Hiernach soll besonders auf zusätzliche klinische oder in der MRT sichtbare Zeichen geachtet werden, die im Rahmen einer Multiplen Sklerose typischerweise nicht

auftreten. Dazu gehören z.B. eine Mitbeteiligung der Lunge (z.B. bei der Sarkoidose) oder der Niere, ebenso Knochenläsionen, hämatogene Auffälligkeiten, periphere Neuropathien sowie Myopathien. Schwer zu unterscheiden sind zuweilen die Neuromyelitis optica (NMO) sowie die akute disseminierte Encephalomyelitis (ADEM), die ebenfalls zu den idiopathisch entzündlich demyelinisierenden Erkrankungen zählen (D. H. Miller et al., 2008).

1.2.5 Therapie

Die medikamentöse Behandlung der Multiplen Sklerose kann in akute Schubtherapie, Schubprophylaxe und symptomatische Therapie unterteilt werden. Hierbei kommt der Schubprophylaxe im Bezug auf Aufwand und Kosten eine herausragende Stellung zu.

Schubtherapie

Zur Behandlung eines akuten Schubs stehen wenige Optionen zur Verfügung: Standard ist die Hochdosis-Kortisontherapie mit 1000 mg an drei aufeinanderfolgenden Tagen, bei nicht ausreichender Besserung für bis zu fünf Tagen (The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2004). Der verwendete Wirkstoff ist Methylprednisolon. Die Stoßtherapie soll den Schub reduzieren, indem sie die Blut-Hirn-Schranke stabilisieren, die Entzündung hemmen, das Ödem um die Entzündung zurückbilden, den Heilungsprozess am Nerven unterstützen, sowie die Narbenbildung, und damit bleibende Schäden, vermindern. Glukokortikoide haben zahlreiche Nebenwirkungen, besonders bei häufiger oder dauerhafter Gabe, und werden von den Patienten unterschiedlich gut vertragen.

Bei schweren Schüben, die nicht auf die Steroide ansprechen, können Cyclophosphamid oder eine Plasmapherese eingesetzt werden. Dies kommt aber nur in Ausnahmefällen vor. Gelegentlich ist eine schnelle Physiotherapie oder der Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung hilfreich zum Erhalt der motorischen Funktion.

Schubprophylaxe

Bei Patienten mit schubförmigem Verlauf senken β -Interferone die Schwere der Schübe und die Läsionslast in der Kernspintomographie. Es stehen drei verschiedene Interferon-Präparate zur Verfügung: Betaferon (alle 2 Tage), Avonex (einmal wöchentlich) und Rebif (dreimal wöchentlich). Zu den Nebenwirkungen gehören Unwohlsein, erhöhte Temperatur, Gliederschmerzen und Schüttelfrost, ähnlich den Symptomen einer Grippe. Seltener ist die Entwicklung einer Depression. Es kann auch vorkommen, dass der Körper neutralisierende Antikörper gegen das Interferon bildet und dieses unwirksam macht (Hemmer, Stüve, Kieseier, Schellekens, & Hartung, 2005). Als Alternativpräparat gilt der Wirkstoff Glatirameracetat, der einen ähnlich guten Effekt vorzuweisen hat.

Neuere Vergleichsstudien zeigten eine in der Summe gleichwertige Wirkung der so genannten immunmodulatorischen Präparate mit einer Schubreduktion von 30-50%. Sie befinden sich nun seit über 15 Jahren in Anwendung und lassen auch eine Verminderung der Krankheitsprogression vermuten (Schweikert, 2008). Schwerwiegende Langzeitnebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Das derzeit neueste und wirksamste Medikament Natalizumab, ein humanisierter Antikörper gegen $\alpha 4$ -Integrin, unter dem Namen Tysabri bekannt, soll die Schubrate um 68%, verglichen mit Placebogabe, senken (Hutchinson, 2007; C. Polman et al., 2006). Es verhindert das Einwandern von Leukozyten durch die Blut-Hirn-Schranke und bremst dadurch Entzündungsprozesse im ZNS. Die internationale Zulassung erfolgte im Juni 2006. Voraussetzung zur Behandlung mit Tysabri ist eine besonders aktive schubförmig verlaufende Multiple Sklerose. Die Patienten bekommen das Medikament einmal im Monat als Infusion. Es ist insgesamt gut verträglich, kann aber wie bei den anderen Präparaten zu leichten grippeähnlichen Symptomen sowie zu Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, erhöhter Müdigkeit und Depression führen. Aufgrund einer möglichen Hepatotoxizität sind regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme empfohlen. Anaphylaktische Reaktionen und andere schwerwiegende Komplikationen traten in 1-2% der Fälle auf. Die lebensbedrohliche Nebenwirkung der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) führte in den USA zu einer vorübergehenden Rücknahme des Medikamentes. Seit der Wiedereinführung in strikter Monotherapie wurden zwei neue Fälle gemeldet (Schweikert, 2008).

Mehrere hochwirksame Antikörper befinden sich zurzeit in Phase-III-Studien, außerdem ein oral applizierbarer Wirkstoff pflanzlicher Herkunft.

Bei anhaltend hoher Krankheitsaktivität trotz immunmodulatorischer Substanzen oder bei sekundär progredienter MS wird das Chemotherapeutikum Mitoxantron empfohlen. Es wird alle drei Monate als Infusion gegeben, jedoch nicht unbegrenzt häufig, da es kardiotoxisch wirksam ist und somit eine Höchstdosis nicht überschritten werden darf. Damit sind die Möglichkeiten, das Fortschreiten einer SPMS aufzuhalten sehr begrenzt, für die PPMS ist bis heute keine wirksame Therapie bekannt.

Symptomatische Therapie

Zur symptomatischen Behandlung von MS-Beschwerden und Folgeerscheinungen zählen Medikamente bei Blasenstörung und Inkontinenz, gegen Spastiken, Fatigue, Depression und Schmerzsyndrome oder zur Behandlung von Nebenwirkungen der Schubprophylaxe.

MS-Patienten bedürfen aus verschiedenen Gründen einer speziellen ärztlichen Betreuung. Einerseits ist die Therapie kompliziert und verlangt dem Patienten eine hohe Disziplin ab, denn der Effekt ist meist nicht unmittelbar zu spüren, dafür aber die unter Umständen unangenehmen Nebenwirkungen. Andererseits haben Patienten mit Multipler Sklerose eine hohe Anfälligkeit für depressive Symptome, die erkannt und behandelt werden sollten.

1.2.6 Epidemiologie

Nach Pugliatti (M. Pugliatti et al., 2006), der die umfangreichste Metaanalyse zur Epidemiologie von MS in Europa unternommen hat, ist die durchschnittliche Prävalenz in Deutschland ca. 83-108 pro 100 000 Einwohner, in der aktuellsten Untersuchung waren es sogar 127/100 000. Die Inzidenz liegt gleichbleibend bei 4-6/100 000/Jahr. In Deutschland leben etwa 120 000 Personen mit MS.

In einer Studie aus Österreich ist die Verteilung der Krankheitsverläufe auf der Basis eines klinischen Datensets wie folgt: 64% RRMS, 28% RPMS und SPMS, 4% PPMS und 4% undefiniert (Baumhackl U., 2002). Diese Konstellation stimmt sehr gut mit den Daten unserer Studiengruppe überein. Die Verteilung in einer deutschen Studie, die nur ein Jahr früher veröffentlicht wurde, unterschied sich deutlich mit Anteilen von 41% RRMS, 35% SPMS, 20% PPMS und 3% undefinierten Fällen (Kobelt, Berg et al. 2006). Die Differenzen unterstreichen die oben erwähnte unscharfe Definition und unterschiedliche Interpretation der Verlaufstypen.

Frauen sind doppelt so häufig von MS betroffen wie Männer. Eine Ausnahme bildet die seltene primär progrediente Form, die bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auftritt.

Im Vergleich zu anderen europäischen Staaten liegt die Prävalenz in Deutschland etwa im Mittelfeld, wobei die nordeuropäischen Länder höhere Prävalenzraten aufweisen als die südlicheren Länder. Diesen Nord-Süd-Gradienten der Häufigkeitsverteilung von MS findet man auch in den USA, wo in den Südstaaten ein niedrigeres Vorkommen beschrieben wird. In tropischen Gebieten ist die Krankheit sehr selten.

Auch die ethnische Zugehörigkeit hat einen Einfluss auf die Häufigkeit. Kaukasier leiden häufiger an MS als Afrikaner. In Afrika, Südamerika, aber auch in Japan, China und Sibirien kommt die Multiple Sklerose kaum vor. Dagegen sind die Prävalenzraten in Sardinien (144/100 000 (M Pugliatti, Sotgiu, Solinas, Castiglia, & Rosati, 2001)) oder Palästina deutlich höher als der Breitengrad vermuten ließe. Diese Beobachtungen lassen auf die Bedeutung der unterschiedlichen Genpoole ethnischer Gruppen schließen (Rosati, 2001).

Der Grund des Nord-Süd-Gefälles und der Differenzen zwischen den ethnischen Gruppen ist nicht geklärt. Neben der Genetik wurden auch die Exposition von bestimmten (Virus-)Infektionen und Antigenen sowie Ernährung und Sonneneinstrahlung mit diesem Phänomen in Verbindung gebracht (Jones, 2008; Lauer, 2010).

II. Ökonomische Forschung im Gesundheitswesen

2.1 Kurze Einführung in die Gesundheitsökonomie

Im Unterschied zu vielen anderen Bereichen, geht es im Gesundheitswesen nicht primär um Profit. Doch das Verständnis der Gesundheitsversorgung hat sich geändert bzw. musste sich ändern. Einerseits führen das ständig expandierende medizinische Wissen zu immer neuen Therapieansätzen, die finanziert werden müssen und die epidemiologische Alterung der Population zu mehr chronischen Krankheiten und Neoplasien, die in ihrer Behandlung kostenintensiv sind. Andererseits wird der Gesundheitssektor auch immer mehr als Dienstleistung verstanden: das heißt der Patient zahlt indirekt oder direkt für eine Behandlung und fordert dafür eine Leistung.

Da sich die Gesellschaft nicht mehr alles leisten kann was technisch in der Medizin möglich ist, müssen Prioritäten gesetzt werden: Durch welche Maßnahmen kann man die Gesundheit der Bevölkerung am Besten erhalten? Wo ist eine Behandlung besonders effektiv? Und wie kann man die Lebensqualität der Betroffenen am besten steigern?

Fragen, die sich die Pharmaindustrie schon lange gestellt hat, müssen in ähnlicher Weise nun auch in der Politik gestellt werden. Um der Beantwortung solcher Fragen eine Grundlage zu bieten, begann man Anfang der 1990er Jahre mit der gesundheitsökonomischen Forschung.

In einigen Ländern ist man schon einen Schritt voraus. Zur Einführung eines neuen Medikaments wird hier neben Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit auch die Kosteneffektivität des Präparates gefordert, welches die so genannte "vierte Hürde" darstellt.

2004 wurde in Deutschland das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gegründet. Das IQWiG ist ein unabhängiges wissenschaftliches Institut, welches in enger Zusammenarbeit mit dem Bundesgesundheitsministerium tätig ist. Finanziert von der gesetzlichen Krankenversicherung, beschäftigt sich das IQWiG neben der Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsprüfung von Arzneimitteln auch mit der Prüfung von Operationsverfahren, diagnostischen

Methoden, Früherkennungsmaßnahmen und Disease Management Programmen. Eine weitere Aufgabe besteht in der Kontrolle von medizinischen Leitlinien (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, o.J.).

Bei der Multiplen Sklerose entfällt ein großer Teil der entstehenden Kosten auf MS-spezifische Medikamente. Der Nutzen dieser Medikamente kann auf zwei Ebenen stattfinden: als Nutzen für das betroffene Individuum und als Nutzen für die Gesellschaft. Für den Erkrankten ist beispielsweise eine lebensverlängernde Wirkung, Erhöhung der Lebensqualität, Abmilderung von Symptomen, Senkung der Nebenwirkungen sowie eine seltenere oder einfachere Anwendung des Arzneimittels von Bedeutung. Dagegen besteht der Nutzen für die Gesellschaft in der Kostenersparnis wenn durch die Medikamenteneinnahme Krankenhausaufenthalte, operative Eingriffe oder Arbeitsausfälle vermieden werden können.

2.2 Stand der Forschung

Zum Stand der gesundheitsökonomischen Evaluation bei MS wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, PreMedline und Cochrane's database of systematic reviews durchgeführt mit den Suchbegriffen „cost“, „effectiveness“ und „quality“ jeweils kombiniert mit „multiple sclerosis“. Gesucht wurden alle Studien weltweit, die Kosten der MS-Erkrankung erhoben haben und zwischen 1990 und 2007 durchgeführt wurden. In Tabelle 2 auf S. 32 ist die Unterteilung der Kosten dargestellt. Aus den ursprünglich 526 Treffern zu „cost and multiple sclerosis“ konnten 26 solcher Studien identifiziert werden. Sie wurden systematisch in einer Tabelle aufgelistet (siehe Anhang).

Die meisten dieser gesundheitsökonomischen Analysen betrafen europäische Staaten. Die Zahl der Studien pro Land verteilte sich wie folgt: Schweden (4) (Berg, Lindgren, Fredrikson, & Kobelt, 2006; F Henriksson, Fredrikson, Masterman, & Jönsson, 2001; F Henriksson & Jönsson, 1998; Miltenburger & Kobelt, 2002), UK (3) (Kobelt, Berg, Lindgren, Kerrigan, et al., 2006; Miltenburger & Kobelt, 2002; Murphy et al., 1998), Spanien (3) (Casado et al., 2006; Casado et al., 2007; Kobelt, Berg, Lindgren, Izquierdo, et al., 2006), Deutschland (3) (Kobelt, Berg, Lindgren, Elias, et al., 2006; Miltenburger & Kobelt, 2002; Murphy et al., 1998), Österreich (2) (Ganzinger et al.,

2004; Kobelt, Berg, Lindgren, Plesnilla, et al., 2006), Belgien (2) (Carton, Loos, Pacolet, Versieck, & Vlietinck, 1998; G Kobelt, 2006), Italien (2) (M. Amato et al., 2002; Kobelt, Berg, Lindgren, Battaglia, et al., 2006), Polen (Orlewska et al., 2005), Schweiz (Kobelt, Berg, Lindgren, Gerfin, & Lutz, 2006), Frankreich (Murphy et al., 1998), und Niederlande (Kobelt, Berg, Lindgren, Anten, et al., 2006) jeweils eine. Außerdem gab es vier Studien in den USA (G Kobelt, J Berg, D Atherly, & O Hadjimichael, 2006; O'Brien, Ward, Patrick, & Caro, 2003; Prescott, Factor, Pill, & Levi, 2007; Whetten-Goldstein, Sloan, Goldstein, & Kulas, 1998) und eine in Kanada (Grima et al., 2000).

Nur drei von 26 Studien gingen nach dem *top-down* Modell vor (siehe unten), die übrigen wandten den *bottom-up* Ansatz an. In der Mehrheit der Studien wurden die Kosten retrospektiv erfasst, in drei Studien wurde die aufwendigere prospektive Kostenerfassung mittels Tagesprotokollen und Interviews gewählt. In der überwiegenden Zahl der Studien wurden sowohl direkte als auch indirekte Kosten erhoben, etwa die Hälfte erfasste intangible Kosten und zwei Studien befassten sich mit den Kosten für einen akuten Schub der MS. Während am Ende der 90er Jahre die Kosten für stationäre Versorgung und der Produktionsausfall die größte Rolle spielten, steht etwa ab dem Jahr 2000 der Produktionsausfall, d.h. die indirekten Kosten, klar im Vordergrund. Die immunmodulatorischen Substanzen verursachen kontinuierlich steigende Kosten und treten erst ab dem Jahr 2006 in den Vordergrund.

Die gefundenen Studien (1994-2007) lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Methodik und der Inflation nur bedingt miteinander vergleichen. Die wichtigsten werden im Folgenden kurz vorgestellt:

Die ersten Studien waren eine schwedische Studie nach der *top-down* Methode (F. Henriksson & Jonsson, 1998) und eine *bottom-up* Studie aus den USA (Whetten-Goldstein et al., 1998), die mittels Telefoninterviews durchgeführt wurde, beide 1994 erhoben und 1998 veröffentlicht. Der schwedischen Studie zufolge sind 80% der Kosten indirekt durch Produktionsausfall entstanden. Auch die Studie aus den USA fand heraus, dass ein Großteil der Kosten durch Arbeitsausfall zustande kam und 71% durch die Betroffenen und ihre Familien getragen wurden. Von Prescott und Kollegen wurde im Jahr 2004 in den USA eine *top-down* Studie veröffentlicht (Prescott et al., 2007). Es

wurden nur direkte Kosten erfasst, welche 12 879 US\$ pro Patient und Jahr betrugen. 64,8% dieser Kosten entfielen auf DMDs.

Im selben Jahr kam die österreichische Studie von Ganzinger heraus, die Gesamtkosten von 46 935 € pro Patient jährlich berechnete (Ganzinger et al., 2004). Steigende Kosten korrelierten signifikant mit höheren EDSS-Werten. Den größten Anteil der direkten Kosten verursachte die stationäre Behandlung. Bei einem EDSS von unter 2,5 machten Medikamentenkosten 67% der direkten Kosten aus, wogegen sie nur 8% bei Patienten mit einem EDSS-Wert $\geq 6,5$ betrugen.

2005 wurden von Kobelt und Mitarbeitern in neun europäischen Ländern Krankheitskostenstudien für Multiple Sklerose durchgeführt (Kobelt, Berg, Lindgren, & Jonsson, 2006). Insgesamt wurden 13 186 Patienten eingeschlossen; die Daten wurden mittels Fragebögen an MS-Behandlungszentren oder MS-Gesellschaften erhoben. Der Fragebogen ermittelte den Ressourcenverbrauch in den letzten drei Monaten. Medikamenteneinnahmen bezogen sich nur auf den letzten Monat und Hilfsmittelanschaffungen auf die letzten 12 Monate.

Die Kosten reichten von 29 400 € in den Niederlanden (Kobelt, Berg, Lindgren, Anten, et al., 2006) bis zu 53 601 € in Schweden (Berg et al., 2006) pro Patient und Jahr. Die Gesamtkosten für Deutschland lagen bei 39 998 € (Kobelt, Berg, Lindgren, Elias, et al., 2006). In allen Studien stiegen die Gesamtkosten mit steigenden EDSS-Werten. Die direkten Kosten lagen über den indirekten Kosten und den Hauptanteil der direkten Kosten machten jeweils MS-spezifische Medikamente (DMDs) und informelle Pflege aus. Nur in England lagen die Krankenhauskosten über den Medikamentenkosten; dort nahmen nur 21% der MS-Patienten DMDs ein (Kobelt, Berg, Lindgren, Kerrigan, et al., 2006).

2.3 Gesundheitsökonomische Evaluationen

Eine allgemeine Erklärung für das zunehmende Interesse an der Gesundheitsökonomie gibt Schöffski: „Die angespannte finanzielle Situation im Gesundheitswesen führt dazu, dass neben medizinischen auch immer mehr ökonomische Sachverhalte eine Rolle spielen. Gesundheitsökonomische Evaluationen dienen dazu, die Kosten und den

Nutzen verschiedener medizinischer Maßnahmen in Relation zueinander zu setzen, um Prioritäten setzen zu können.“ (O. Schöffski, Schulenburg, 2008).

2.3.1 *Top-down vs. bottom-up*

In der gesundheitsökonomischen Evaluation von Krankheiten oder Behandlungen gibt es zwei verschiedene Herangehensweisen zur Datenerhebung: die *top-down* und die *bottom-up*-Methode.

Beim *top-down*-Ansatz erhält man die Daten meist aus hochaggregierten Datensätzen, die z.B. vom Statistischen Bundesamt oder von Krankenkassen stammen. Die Angaben findet man häufig in Form von Punktwerten und Fallpauschalen. Bei dieser Methode kann man von den Gesamtkosten aus volkswirtschaftlicher Sicht auf die Kosten pro Patient herunterrechnen. Häufig werden nur die direkten Kosten erfasst und es fehlen Angaben zu Arbeitsausfall und Eigenausgaben des Patienten. Daher ist eine Aussage über gesamtgesellschaftliche Kosten meist nicht möglich. Nicht immer ist die Zuteilung der statistischen Daten zu einzelnen Krankheiten gewährleistet. Vorteile der *top-down*-Analyse sind jedoch die großen Fallzahlen; sie ist kostengünstiger und weniger aufwändig.

Den *top-down*-Ansatz wählten Prescott und Mitarbeiter (Prescott et al., 2007), die für das Jahr 2004 aus großen nationalen Datenbanken alle MS-Fälle extrahierten und Daten von 10 099 MS-Patienten auswerteten. Dabei wurden nur direkte Kosten erfasst.

Dagegen führten Kobelt und Mitarbeiter (Kobelt, Berg, Lindgren, Elias, et al., 2006) ihre Studien nach dem *bottom-up*-Prinzip durch: sie erhoben deutschlandweit Daten von insgesamt 2 973 MS-Patienten, die über Kliniken, Praxen und MS-Gesellschaften rekrutiert wurden. Die Daten beruhen auf Patientenangaben und wurden mittels Fragebögen erfasst.

Mit einer *bottom-up*-Studie lassen sich spezielle Fragestellungen besser beantworten, da durch die Abfrage der Kosten einzelner Patienten eine detailliertere Kostenerhebung erzielt werden kann. Die Angaben werden in einem Patientenkollektiv entweder mittels Interview oder Fragebogen erhoben oder aus Patientenakten entnommen. Ein Vorteil der aufwändigeren *bottom-up*-Methode ist, dass die Kosten eingeteilt werden können in

Kosten, die von der Krankenversicherung, Pflege-/Rentenversicherung und vom Patienten selbst getragen werden müssen. Außerdem ist es möglich, Angaben zur Schwere der Krankheit, zum Krankheitsverlauf, zur Lebensqualität oder zu beliebigen anderen Parametern mitzuerfassen. Aus den Durchschnittskosten pro Patient kann man die Kosten, welche die spezielle Krankheit verursacht, errechnen, indem man mit der Gesamtanzahl der Betroffenen in einem ökonomischen System multipliziert. Indirekte Kosten erfasst man, indem man die Patienten nach krankheitsbedingter Arbeitsunfähigkeit oder vorzeitigem Ruhestand befragt, sowie Fehltage am Arbeitsplatz in die Berechnung einbezieht.

Nachteile der Methode sind der hohe Kosten- und Zeitaufwand sowie mögliche das Ergebnis verfälschende Effekte, wie z.B. ungenaue Erinnerungen der Studienteilnehmer (sog. recall bias) und bei persönlichen Befragungen Interviewereffekte.

2.3.2 Retrospektiv vs. Prospektiv

Weiterhin gibt es die Unterscheidung zwischen retrospektiver und prospektiver Datenerhebung. Retrospektiv bedeutet, dass ein schon vorhandener Datensatz rückblickend analysiert wird, wohingegen prospektiv erhobene Daten aus klinischen Untersuchungen oder Befragungen stammen (Primärdaten) oder aus vorhandenen Statistiken oder Patientenakten zusammengestellt werden (Sekundärdaten).

2.4 Arten der gesundheitsökonomischen Analyse

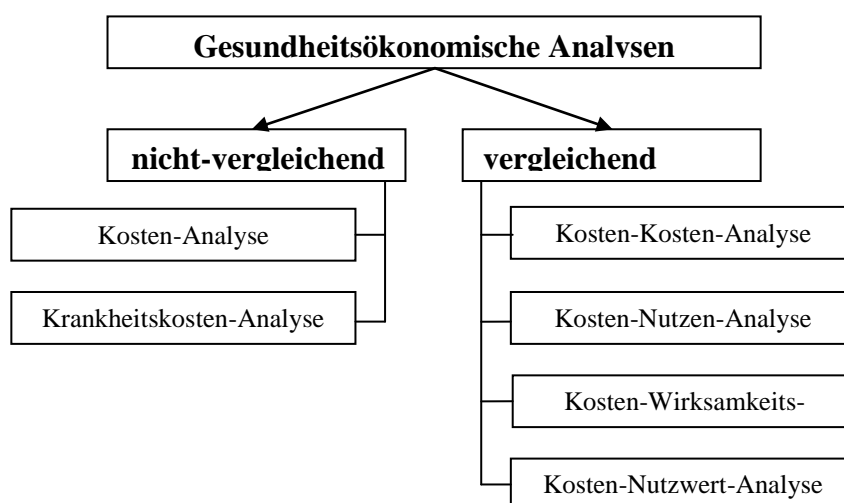


Abbildung 2: Übersicht der gesundheitsökonomischen Evaluationen nach Schöffski (O. Schöffski & Uber, 2000)

Während nicht-vergleichende gesundheitsökonomische Studien die Kosten einer bestimmten Erkrankung oder einer Behandlungsmethode erfassen und beurteilen, ist das Ziel vergleichender Studienformen, die Evaluation von Vor- und Nachteilen medizinischer Maßnahmen und deren Alternativen unter Berücksichtigung finanzieller Aspekte. Im Folgenden werden die verschiedenen Analysemethoden vorgestellt. Dabei wird besonders auf die in dieser Studie gewählte Krankheitskosten-Analyse eingegangen.

2.4.1 Kosten-Analyse

Die reine Kosten-Analyse beschränkt sich auf die Darstellung der Kosten einer speziellen medizinischen Maßnahme, z.B. einer Behandlung oder Diagnostik. Dabei spielen nicht nur die Kosten dieser Maßnahme, sondern auch Folgekosten eine Rolle. Bei der MS-Schubprophylaxe z.B. muss der Patient angeleitet werden, sich selbst zu spritzen, bei einigen Medikamenten sind die Behandlung von Nebenwirkungen, regelmäßige Laborkontrollen oder sogar MRT-Bilder notwendig. Die Kosten-Analyse-Methode lässt keine gesundheitsökonomischen Entscheidungen zu. Nähere Aussagen können erst im Vergleich mit den Kosten alternativer Maßnahmen getroffen werden.

2.4.2 Krankheitskosten-Analyse

„Krankheitskostenstudien werden primär eingesetzt, um die gesamt-gesellschaftliche Bedeutung von Krankheiten zu ermitteln. Es erfolgt keine Differenzierung nach einzelnen alternativen medizinischen Maßnahmen, sondern vielmehr werden direkte und indirekte Kosten für eine Krankheit als Ganzes evaluiert. Ziel dabei ist es, die volkswirtschaftlichen Kosten verschiedener Krankheiten zu erkennen und Anhaltspunkte für eine sinnvolle Verwendung von Forschungsgeldern zu ermitteln.“ (O. Schöffski & Uber, 2000)

Die Krankheitskostenanalyse soll Aufschluss über die makroökonomische, d.h. gesamtvolkswirtschaftliche Bedeutung einer Krankheit geben, die unter anderem von der Anzahl der Betroffenen, der Krankheitsdauer und dem Aufwand der Behandlung

abhängt. Es wird analysiert, in welchem Bereich der größte Anteil der Kosten entsteht, beispielsweise durch teure Medikamente oder durch Arbeitsausfall. Die Analyse zeigt auch, wie sich die Kosten mit Progression des Krankheitsstadiums verändern.

Eine Krankheitskostenanalyse ist keine Studie, bei der die Kosten und Effekte verschiedener Behandlungen abgewogen werden, es handelt sich somit um eine nicht-vergleichende Studie. Sie bietet jedoch einen Ausgangspunkt, auf dem vergleichende Studien (Kosten-Nutzen-Analysen und Kosten-Wirksamkeits-Analysen) aufbauen können. Darüber hinaus kann man unter Berücksichtigung definierter Faktoren die Kosten verschiedener Krankheiten vergleichen. Die dafür herangezogenen Studien sollten z.B. beide chronische Erkrankungen betreffen und ein identisches Design haben, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Jedoch auch ohne Vergleich einzelner Kostenanalysen kann eine Krankheitskosten-Studie Handlungsbedarf aufdecken. Wenn deutlich wird, dass eine Krankheit hohe Kosten verursacht, ist möglicherweise abzusehen, dass es sich lohnt, in die Prävention oder die Medikamentenforschung zu investieren. Im Falle der Multiplen Sklerose könnten z.B. durch Rehabilitation und Sportprogramme die Patienten ermutigt werden, weiterhin eine Beschäftigung auszuüben, die ihren Einschränkungen gerecht wird und somit der Eintritt in den Frührentnerstatus verzögert werden.

2.4.3 Kosten-Kosten-Analyse/ Minimierungsanalyse

Bei der Kosten-Kosten-Analyse werden die Kosten-Analysen zweier medizinischer Maßnahmen mit dem gleichen Behandlungsziel gegenübergestellt. Ein direkter Vergleich ist jedoch nur möglich, wenn die Studien mit der gleichen Methodik unter gleichen Annahmen und gleichen Zielkriterien durchgeführt wurden.

Anwendung findet diese Analyseart z.B. bei der Einführung eines neuen Medikamentes unter der Voraussetzung, dass es einen mindestens gleichwertigen medizinischen Nutzen hat. Theoretisch können die Kosten nur direkt miteinander verglichen werden, wenn das Ergebnis (Output) genau gleich ist. Aber auch wenn schon in Zulassungsstudien oder durch Experten belegt wurde, dass eine neue Maßnahme wirksamer ist, werden häufig einfache Kosten-Kosten-Analysen herangezogen, weil diese mit deutlich

geringerem finanziellem und zeitlichem Aufwand verbunden sind als die Kosten-Effektivitäts-Analyse (s.u.) (O. Schöffski, Schulenburg, J.-M. Graf v.d., 2008b).

2.4.4 Kosten-Nutzen-Analyse

Bei der Kosten-Nutzen-Analyse vergleicht man ebenfalls alternative Behandlungsformen, jedoch wird auch der Nutzen in monetären Einheiten ausgedrückt. Der Nutzen sind die Kosten, die durch eine andere Behandlung entstehen würden und die man einspart. Rechnet man diesen Wert gegen die Kosten der zu bewertenden Maßnahme auf, erhält man entweder einen positiven oder negativen Nutzwert. Problematisch ist, dass man einen verbesserten Gesundheitszustand oder sogar ein hinzugewonnenes Lebensjahr in einen Geldwert umrechnen muss, um den Nutzen aus wirtschaftlicher Sicht zu beurteilen. Dies wird in Deutschland weitgehend als unethisch abgelehnt, in anderen Ländern werden solche Analysen aber mit dem Argument durchgeführt, dass sie die breiteste Vergleichsbasis für sehr unterschiedliche Maßnahmen bieten, die nicht miteinander im Zusammenhang stehen müssen (O. Schöffski & Uber, 2000). Die zugrunde liegende Methodik dieser Lebensqualität-Beurteilung mit dem Schlagwort *quality adjusted life year* wird in Kapitel 2.4.6 genauer beschrieben.

2.4.5 Kosten-Effektivitäts-Analyse

Die häufig durchgeführte Kosten-Effektivitäts-Analyse berücksichtigt medizinische Effekte, die in objektiven medizinischen Endpunkten gemessen werden, wie z.B. die Verringerung der Schubhäufigkeit in einem bestimmten Zeitraum oder eine Verlängerung der Gehstrecke in Metern. Somit wird der medizinische Erfolg einer Maßnahme deren Kosten gegenübergestellt. Eine Reduktion der Schubhäufigkeit um 30% kostet dann bei einem Medikament x €, bei einem anderen Medikament y €. Es kann ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis gebildet werden, welches besonders effektive Maßnahmen anzeigt und hilft, rationale Entscheidungen im Gesundheitssystem zu treffen.

2.4.6 Kosten-Nutzwert-Analyse

Um den Nutzen von medizinischen Maßnahmen zu vergleichen, die sich auf unterschiedliche Indikationen beziehen, braucht man allgemeinere Outcome-Parameter. Eine gebräuchliche Methode sind die quality adjusted life years (QALYs), die sich auf Lebenserwartung und Lebensqualität beziehen (Kobelt, 2000).

Die Einführung von QALYs basiert auf dem Gedanken, dass nicht jedes Individuum zu jedem Zeitpunkt die gleiche Lebensqualität besitzt. Nur eine Person mit perfekter Gesundheit hat einen QALY-Wert von 1,0. Leidet die Person jedoch beispielsweise unter chronischen Schmerzen, reduziert sich der Wert. Eine Therapie oder Intervention kann dann danach beurteilt werden, wie sehr sie die Lebensqualität verbessert im Verhältnis zu ihren Kosten, so dass man abschätzen kann, ob sie effektiv ist (WHO, 2000).

Ein weiterer Vorteil der Lebensqualität als Ergebnisparameter ist, dass damit eine für die Patienten wirklich relevante Veränderung gemessen wird, denn eine Besserung klinischer Werte bedeutet nicht automatisch eine Verbesserung für den Patienten. Die Messung der Lebensqualität ist daher ein an Bedeutung gewinnender Outcome-Parameter in klinischen Studien.

2.5 Kostenkomponenten

Man kann die Gesamtkosten, die für den Betroffenen einer bestimmten Erkrankung durchschnittlich anfallen, in direkte, indirekte und intangible Kosten unterteilen.

Die direkten Kosten entstehen „direkt“ durch die Behandlung und Versorgung eines Erkrankten. Sie beinhalten Medikamente, Arztbesuche, Diagnostik, Krankenhaus- und Rehabilitationsaufenthalte, Physiotherapie und andere ärztlich verschriebene Therapien. Zu den nicht-medizinischen direkten Kosten zählen Hilfsmittel („Investitionen“), Transportkosten und die Inanspruchnahme von Pflegedienstleistungen.

Unter dem Begriff indirekte Kosten versteht man Kosten, die durch Produktivitätsausfälle zustande kommen. Sie entstehen bei vorzeitiger Berentung, Arbeitsunfähigkeit oder Arbeitslosigkeit aufgrund der Erkrankung. Des Weiteren tragen

Fehltage am Arbeitsplatz oder Langzeitkrankschreibungen, wenn sie durch die Krankheit bedingt sind, zu den indirekten Kosten bei. Ebenfalls zu den indirekten Kosten gehören Ausfallzeiten von pflegenden Angehörigen.

Durch die Kostenkategorie „Intangible Kosten“ versucht man, den Verlust an Lebensqualität in monetären Werten anzugeben. Dabei kann nur annäherungsweise vorgegangen werden und obwohl diese Berechnungen interessante Daten für die Versorgungsforschung liefern können, ist es nach Auffassung vieler Menschen problematisch, einen Gesundheitszustand oder gar ein Menschenleben aus ökonomischer Sicht zu bewerten.

Eine Übersicht über die einzelnen Kostenkomponenten und deren Zuordnung gibt Tabelle 2. Dabei sind die in dieser Studie nicht erfassten Kosten in Klammern geschrieben.

direkte Kosten	indirekte Kosten	intangible Kosten
<ul style="list-style-type: none"> - verschriebene Medikamente - nicht verschriebene Medikamente - Krankenhausaufenthalt - amb./stat. Rehabilitation - amb. Arztbesuch - Heilmittel z.B. Physiotherapie - Hilfsmittel u. Wohnungsumbau - Diagnostik - Transport - Pflegegeld 	<ul style="list-style-type: none"> - erkrankungsbedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz - Vorzeitige Berentung - Arbeitsunfähigkeit - Arbeitslosigkeit (- Arbeitszeitverlust von pflegenden Angehörigen) 	<p>Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> (- physische) (- psychische) (- mentale) (- soziale)

Tabelle 2: Kostenarten und deren Einzelmerkmale nach Schöffski (O. Schöffski & Uber, 2000)

2.6 Perspektiven und Kostenträger

Gesundheitsökonomische Analysen können aus verschiedenen Sichtweisen (Perspektiven) durchgeführt werden. Dabei spielt es eine Rolle, welche Kosten von welchem Kostenträger getragen werden und je nach gewählter Perspektive fließen nur bestimmte Kostenkomponenten ein. Man unterscheidet:

- 1) die gesellschaftliche (= soziale) Perspektive
- 2) die Leistungsträger-Perspektive
- 3) die Patienten-Perspektive.

Die Analyse aus gesellschaftlicher Sicht ist die umfassendste und wird auch als soziale Perspektive bezeichnet. Hierbei werden sämtliche Kosten berücksichtigt unabhängig von der Frage wer zahlt, denn alle Kosten werden letztendlich von der Gesellschaft oder bestimmten Teilen getragen, also sowohl Kosten, die bei der Krankenversicherung und Rentenversicherung anfallen, als auch Kosten, die von den Familien der MS-Erkrankten getragen werden müssen. Um möglichst alle Kosten zu erfassen, wird meist der Patient mithilfe eines Fragebogens oder Interviews direkt befragt. Da die Methode die korrekte Erinnerung der Patienten voraussetzt, besteht die Möglichkeit von systematischen Fehlern durch diverse Effekte.

Daneben gibt es Kostenanalysen aus der Sicht der Leistungsträger, z.B. der Krankenkasse. Häufig werden dabei nur direkte Kosten erfasst, wobei im ambulanten Sektor die abgerechneten Punkte nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab bei gesetzlich Versicherten und der Gebührenordnung für Ärzte bei Privatversicherten mit dem aktuellen Punktwert multipliziert werden und im stationären Sektor die DRGs über den Ressourcenverbrauch Aufschluss geben (O. Schöffski, Schulenburg, J.-M. Graf v.d., 2008a).

Des Weiteren kann der Ressourcenverbrauch von Leistungserbringern (Krankenhaus, Arztpraxis, Rehaklinik etc.) bestimmt werden. Auch dabei sind indirekte und intangible Kosten nicht relevant. Wichtig sind hier die Kosten, die dem Krankenhaus tatsächlich entstanden sind. Diese decken sich oft nicht mit dem Betrag, den die Krankenkassen für die erbrachte Leistung zahlen.

Eine weitere weniger gebräuchliche Analyse ist die aus Patientensicht, dabei spielen die Kosten, die selbst getragen werden müssen eine Rolle. Dies sind z.B. Transportkosten, rezeptfreie Medikamente, Einkommensverluste durch Frührente, Hilfsmittel (z.B. Umbauarbeiten im Haus), die nicht von der Krankenkasse übernommen werden und informelle Pflege. Es gibt Studien, in denen letztere sogar den größten Anteil der Gesamtkosten ausmacht.

2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität leitet sich aus der Definition für Gesundheit der World Health Organization (WHO) ab und bezeichnet ein multidimensionales Konstrukt bestehend aus physischen, psychischen und sozialen Aspekten. Er stellt einen Teilaspekt der allgemeinen Lebensqualität dar, welche neben der Gesundheit auch Wohlstand, Freiheit, Religion, Politik, Kultur und Bildung umfasst (Amelung, 2011).

Lebensqualität wird von der Weltgesundheitsorganisation definiert als: Die Sichtweise von Individuen auf ihre Lebenslage, im Kontext der Kultur und Wertvorstellungen, in der sie leben und in Beziehung zu ihren Zielen, Erwartungen, Lebensstandards und Sorgen (Barbotte, Guillemin, Chau, & Group, 2001).

Dabei beeinflussen psychologische Faktoren wie Krankheitsverarbeitung, Stimmungslage, Selbstvertrauen und Unterstützung von anderen die gesundheitsbezogene Lebensqualität stärker als objektive Kriterien des Krankheitsverlaufes (Mitchell, Benito-León, González, & Rivera-Navarro, 2005). Generell sind höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht, niedriger sozialer Status und Komorbiditäten assoziiert mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Marrie & Horwitz, 2010).

Lebensqualitätsforschung erfordert interdisziplinäres Denken (Dunbar-Jacob, 2003). Sie beinhaltet neben medizinischen Aspekten auch soziale, ethnologische, psychologische und spirituelle Betrachtungsebenen, wenn es z. B. darum geht, die Belastungen einer Familie durch die chronische Erkrankung eines Familienmitglieds zu erfassen oder Bewältigungsstrategien (Coping) zu beurteilen.

Chronische Krankheiten machen einen immer größeren Anteil der Erkrankungen aus. Sie nehmen häufig einen gleichbleibenden oder sich langsam verschlechternden Verlauf ohne Aussicht auf Heilung. Daher muss der behandelnde Arzt nicht nur die Erkrankung und die objektiven Befunde im Blick haben, sondern auch wissen, wie der Patient seine Krankheit erlebt und damit umgehen kann. Ein wichtiges Ziel muss sein, die Lebensqualität des Betroffenen zu verbessern – den Menschen selber zu sehen.

Anfang der 1990er Jahre wurden von einem internationalen Team von Lebensqualitätsforschern Dimensionen festgelegt, die zu einer Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehören (Naughton & Shumaker, 2003). Die dort aufgeführten Dimensionen sind: körperliche Funktion, psychische Funktion, soziale Funktion und Rollenausübung, Gesamtzufriedenheit und Empfinden des eigenen Gesundheitszustands.

Es gibt generische Lebensqualitätsinstrumente, die bei jeder Erkrankung sowie bei der gesunden Bevölkerung angewendet werden können, dazu gehören der EuroQol und der Short form 36 (SF36) Fragebogen. Daneben wurden auch krankheitsspezifische Instrumente entwickelt, die gezielt auf spezielle, krankheitstypische Probleme der Befragten eingehen. In allen Fällen werden Fragebögen angewandt.

Multiple Sklerose ist die neurologische Erkrankung mit den meisten Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sodass inzwischen über 20 MS-spezifische Messinstrumente existieren, darunter das functional assessment of MS (FAMS) und MS quality of life-54 (MSQoL54) (Mitchell et al., 2005).

Die Lebensqualität von MS-Patienten war im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen, wie z.B. Herz-Kreislauferkrankungen, rheumatoider Arthritis oder Diabetes stärker herabgesetzt (Hermann et al., 1996; RA Rudick, Miller, Clough, Gragg, & Farmer, 1992). Als möglicher Grund gilt die enge Verknüpfung von MS mit neuropsychiatrischen Symptomen wie Depression, kognitive Einschränkung und Angststörungen (Mitchell et al., 2005; Nortvedt & Riise, 2003).

Zahlreiche Studien zu gesundheitsbezogener Lebensqualität bei MS belegen den starken negativen Einfluss von Depression (Beal, Stuifbergen, & Brown, 2007; Phillips & Stuifbergen, 2006; Spain, Tubridy, Kilpatrick, Adams, & Holmes, 2007). Andere Studien fanden das Fatigue-Syndrom als wichtigen Einflussfaktor der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei MS (Benito-Leon et al., 2007; Egner, Phillips,

Vora, & Wiggers, 2003; Forbes, While, Mathes, & Griffiths, 2006). In einer Metaanalyse zur Lebensqualität bei Multipler Sklerose von Mitchell und Kollegen wurden folgende Faktoren als besonders starke Prediktoren gefunden: Depression, Hoffnungslosigkeit, kognitive Einschränkungen, Verlust von Selbständigkeit, fehlende Unterstützung und Schmerzen (Mitchell et al., 2005).

Mittlerweile wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität häufig in Therapiestudien als sekundärer outcome-Parameter verwendet, denn die Verbesserung des subjektiven Gesamtwohlbefindens wird neben objektiven Kriterien als ein entscheidendes Ergebnis angesehen.

Im klinischen Alltag können die unterschiedlichen Instrumente beispielsweise als Screening, das den Bedarf von Interventionen aufzeigt oder als Maß für die Effektivität einer Therapie angewandt werden. In einigen Studien korrelierten Messungen der Lebensqualität mit der Krankheitsprogression in den darauf folgenden Jahren (Mitchell et al., 2005).

2.8 Ziele und Hypothesen der Studie

Da es in Deutschland wenige Studien zur Versorgung bei Multipler Sklerose gibt und durch ständig neu auf den Markt kommende Medikamente sich die entstehenden Kosten und Lebensqualität der behandelten Patienten verändern, ist eine Studie, die klinische Daten gemeinsam mit gesundheitsökonomischen Daten und einer Erfassung des Gesundheitsstatus erhebt, relevant.

Ziele der Studie sind die Ermittlung der direkten und indirekten Kosten bei Multipler Sklerose aus gesellschaftlicher Perspektive und eine Beurteilung der Lebensqualität der Betroffenen.

Die folgenden Hypothesen sollen in der vorliegenden Studie geprüft werden:

Hypothese 1: Mit dem Fortschreiten der Erkrankung (steigenden EDSS-Werten) kommt es zu einem Anstieg der Kosten.

Hypothese 2: Die Verteilung der Gesamtkosten hat sich im Vergleich zu Vorstudien verändert.

Hypothese 3: Das Fortschreiten der Erkrankung (steigende EDSS-Werte) geht mit einer Abnahme der Lebensqualität einher.

Hypothese 4: Es besteht eine Korrelation zwischen Krankheitskosten und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

III. Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt es sich um eine Querschnittsstudie bei der die Patienten innerhalb eines Quartals konsekutiv eingeschlossen wurden. Ziele der Studie sind die Ermittlung der direkten und indirekten Kosten bei Multipler Sklerose aus gesellschaftlicher Perspektive sowie eine Beurteilung der Lebensqualität der Betroffenen.

Die Studie wurde an 76 ambulant und 11 stationär in der Neurologischen Klinik der Universität Marburg behandelten Patienten mit Multipler Sklerose mittels Fragebogen und klinischer Untersuchung durchgeführt. Es handelt sich um eine Studie mit einem *bottom-up-Ansatz* (O. Schöffski & Uber, 2000). Aus den ermittelten Kostendaten wurden Durchschnittswerte gebildet und die mittleren Kosten pro Patient in einem Quartal bestimmt. Anschließend kann eine Hochrechnung auf ein Jahr und eine beliebige Patientenanzahl, z.B. Gesamtzahl der Betroffenen in Deutschland, erfolgen.

Die Angaben der Studienteilnehmer zu den Kosten beziehen sich retrospektiv auf einen Beobachtungszeitraum von drei Monaten.

Die vorliegende Studie beinhaltet sowohl eine Krankheitskostenanalyse als auch die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie klinischer und epidemiologischer Daten. Auf diese Weise kann ein möglicher Zusammenhang zwischen Krankheitsschwere, Ausgaben des Gesundheitssystems, Produktivitätsausfall, finanzieller Belastung des Patienten und dessen Lebensqualität untersucht werden.

3.2 Patientenauswahl und Ausschlusskriterien

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in der neuroimmunologischen Ambulanz der Uni-Klinik Marburg. Um ein möglichst realitätsnahes Bild zu Kosten und Lebensqualität bei Multipler Sklerose zu erhalten, wurden alle Patienten gebeten an der Studie teilzunehmen, bei denen eine diagnostisch gesicherte MS vorlag und die im Quartal IV 2007 (vom 1.10.-31.12.2007) die Spezialambulanz aufsuchten. Die diagnostischen Kriterien folgten den McDonald-Kriterien von 2005 (McDonald et al., 2001; Wiendl et al., 2006), Patienten im CIS-Stadium wurden ausgeschlossen. Bei allen

Studienteilnehmern wurde die Diagnose einer Multiplen Sklerose von den MS-Spezialisten der neurologischen Ambulanz bestätigt.

Die Patienten wurden vor oder nach ihrem Termin in der MS-Spezialambulanz durch einen approbierten Arzt über die Studie und deren Ziele aufgeklärt. Waren sie zur Teilnahme bereit, wurde ihnen nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung der Fragebogen ausgehändigt. Die Patienten füllten den Fragebogen im Wartebereich aus. Falls sie keine Zeit hatten die Fragen vollständig zu beantworten, konnten sie den Fragebogen mit nach Hause nehmen und per Post an die Klinik zurücksenden. Jeder Studienteilnehmer wurde detailliert neurologisch und mit validierten Skalen untersucht (s.u.).

Die Studie ist von der Ethikkommission der Philipps Universität Marburg begutachtet und mit einem positiven Votum beschieden worden (AZ 109/07).

3.3 Erhebung allgemeiner Informationen und des sozialen Status

Im ersten Teil des Patientenfragebogens wurden die soziodemographischen Daten der Studienteilnehmer entsprechend der Empfehlungen für Gesundheitsökonomische Evaluationen (J. Graf von der Schulenburg et al., 2008; Konsensusgruppe, 1999) aufgenommen. Diese dienten der Darstellung des Patientenkollektivs und sind möglicherweise Einflussfaktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Sie enthielten Informationen zu Alter, Geschlecht, Familienstand, Personen im Haushalt, Schulabschluss, Ausbildung und Beruf, Beschäftigungsverhältnis und Einkommen.

Hieran schlossen sich Fragen zum individuellen Krankheitsverlauf an. Dieser Abschnitt umfasste Fragen zum Jahr der Erstsymptome, Diagnosejahr, Beginn der Behandlung sowie in Anspruch genommene Gesundheitsleistungen, die in die Krankheitskostenberechnung einfließen.

3.4 Erhebung des klinischen Status und der Begleiterkrankungen

3.4.1 Expanded Disability Status Score (EDSS)

Der Expanded Disability Status Score (EDSS) wurde 1983 von Kurtzke entworfen (Kurtzke, 1983) und existiert in einfacherer Form schon seit 1955. Er gilt trotz einiger Mängel heute immer noch, in leicht modifizierter Form als Standard, weil er eine international verbreitete Einstufung in Schweregrade erlaubt, die einen Vergleich von MS-Studien untereinander zulässt (L. Kappos, Lechner-Scott, J., Lienert, C., Baumhackl, U., Hartung, H.-P., Mamoli, B., Rieckmann, P., 1998).

Der EDSS entspricht im Prinzip einer neurologischen Untersuchung mit einigen zusätzlichen Items. Geprüft werden visuelle Funktionen, Funktion des Hirnstamms, der Pyramidenbahn (Reflexe, Motorik), des Kleinhirns, Sensorik, Blasenfunktion und Großhirn (Stimmung, Merkfähigkeit und Fatigue). Die Bewertung dieser einzelnen funktionellen Systeme ergibt eine Gesamtpunktzahl.

Die Skala enthält in 0,5er Schritten die Zahlenwerte von 0 (= keine neurologischen Auffälligkeiten) bis 10 (= Tod durch MS), siehe Tabelle 3. Zwischen 0 und 3,5 hängt das Ergebnis von der neurologischen Untersuchung ab, zwischen 4,0 und 5,0 von der Untersuchung und der Gehstrecke, ab 5,5 ist die Gehfähigkeit der entscheidende Einflussfaktor. Mit höherem Behinderungsgrad wird die Einteilung daher stark vereinfacht. Die dadurch auftretende Außerachtlassung der kognitiven Funktion sowie der Betroffenheit der oberen Extremitäten ist ein häufiger Kritikpunkt an diesem Einstufungsinstrument für den Schweregrad der MS (M. P. Amato & Portaccio, 2007; L. Kappos, Lechner-Scott, J., Lienert, C., Baumhackl, U., Hartung, H.-P., Mamoli, B., Rieckmann, P., 1998). Wichtig ist, dass es sich nicht um eine metrische Skala handelt, sondern um eine Rangskala. Daher ist z.B. die Angabe des Mittelwertes nur eingeschränkt aussagekräftig.

Nachteilig ist die geringe Reliabilität, vor allem die Reproduzierbarkeit einer EDSS-Einstufung des gleichen Patienten durch verschiedene Ärzte ist nicht immer gegeben (Noseworthy, Vandervoort, Wong, & Ebers, 1990). Um dies zu verbessern, gibt das von Kappos entwickelte Neurostatus-System nun klarere Anweisungen, wie man einen Befund einstufen soll, sodass eine bessere Anwendung in klinischen Studien gewährleistet ist (M. P. Amato & Portaccio, 2007). Trotz dieser Einschränkungen

vermittelt der EDSS-Score einen guten Eindruck von der körperlichen Einschränkung, die der Patient durch die MS hat und ist daher für eine Einteilung der Patienten in Gruppen besser geeignet als beispielsweise Krankheitsdauer oder Verlaufsform der Multiplen Sklerose.

EDSS-Score	Klinik
0,0	normaler neurologischer Befund
1,0	keine Behinderung, minimale Abnormität in einem funktionellen System
1,5	keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem funktionellen System
2,0	minimale Behinderung in einem funktionellen System
2,5	minimale Behinderung in zwei funktionellen Systemen
3,0	mäßige Behinderung in einem funktionellen System oder leichte Behinderung in drei oder vier funktionellen Systemen, aber uneingeschränkt gehfähig.
3,5	uneingeschränkt gehfähig, mäßige Behinderung in einem und leichte Behinderung in ein oder zwei funktionellen Systemen oder mäßige Behinderung in zwei funktionellen Systemen oder leichte Behinderung in fünf funktionellen Systemen.
4,0	gehfähig für >500 m ohne Hilfe und Rast, trotz relativ schwerer Behinderung ca. 12 h am Tag aktiv, uneingeschränkte Selbstversorgung
4,5	gehfähig für >300 m ohne Hilfe und Rast, ganztägig arbeitsfähig, leichte Einschränkungen, benötigt minimale Hilfe
5,0	gehfähig für >200 m ohne Hilfe und Rast, Behinderung erschwert ganztägige Arbeit
5,5	gehfähig für >100 m ohne Hilfe und Rast, Behinderung macht ganztägige Arbeit unmöglich
6,0	einseitige Stütze notwendig um mindestens 100 m zu gehen, ohne oder mit Pause
6,5	konstante beidseitige Unterstützung notwendig um wenigstens 20 m zu gehen
7,0	auch mit Hilfe nicht 20 m gehfähig, rollstuhlpflichtig, bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert allein, ist im Rollstuhl ca. 12 h am Tag aktiv
7,5	unfähig mehr als ein paar Schritte zu gehen, rollstuhlpflichtig, benötigt evtl. Hilfe beim Bewegen des Rollstuhls oder beim Transferieren
8,0	weitgehend an Bett und Rollstuhl gebunden, aber die meiste Zeit des Tages nicht im Bett, pflegt sich weitgehend selbst und kann die Arme nützlich gebrauchen
8,5	für die meiste Zeit das Tages im Bett, teilweiser Gebrauch der Arme und teilweise Selbstpflege
9,0	hilfloser Patient, kann kommunizieren und essen
9,5	hilfloser Patient, unfähig zu kommunizieren oder zu essen/schlucken
10,0	Tod durch MS

Tabelle 3: Nach Neurostatus Expanded Disability Status Scale (L. Kappos, 1999)

3.4.2 Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)

Aufgrund der Forderung nach einem neuen Messinstrument für MS wurde 1994 von einem internationalen Expertenteam der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (R. Rudick et al., 1997) entwickelt und für klinische Studien an Multipler Sklerose empfohlen (Cutter et al., 1999).

Der MSFC misst die Laufgeschwindigkeit, die Feinmotorik und die Konzentrationsfähigkeit des Patienten in standardisierten Testverfahren. Die Ergebnisse sollen dadurch weitgehend unabhängig vom Untersucher ermittelt werden und besitzen im Vergleich zur EDSS eine größere Objektivität.

Er besteht aus drei einzelnen Tests:

- 25 ft walk
- Nine-Hole Peg Test (9-HPT)
- Paced Auditory Serial Addition Test, 3 minute version (PASAT-3)

Zur Messung der Laufgeschwindigkeit wird der Patient gebeten, eine ausgemessene ca. 8 m (25 feet) lange Strecke zu gehen, wobei die Zeit (in Sekunden) gestoppt wird. Er darf Hilfsmittel benutzen, die allerdings notiert werden müssen.

Zur Messung der Feinmotorik soll der Patient neun Plastikstifte in ein Steckbrett stecken. Die benötigte Zeit (in Sekunden) mit der dominanten bzw. der nicht-dominanten Hand gibt eine (eventuelle) manuelle Einschränkung wider. Die für Gehstrecke und Steckbrett-Test benötigte Zeit wird jeweils zweimal gemessen und anschließend gemittelt. Zur Messung der Konzentrationsfähigkeit wird dem Patienten alle drei Sekunden eine neue Zahl zwischen 1 und 9 genannt, die er jeweils zu der zuletzt gehörten Zahl addieren muss. Es wird die Anzahl der richtigen Antworten gemessen. Mit diesem Test sollen kognitive Defizite, u.a. auch Konzentrationschwächen beurteilt werden.

Aus den drei ermittelten Werten wird ein MSFC-Gesamtwert errechnet.

EDSS und MSFC korrelieren signifikant, was bedeutet, dass sie insgesamt Ähnliches messen (D. M. Miller, Rudick, Cutter, Baier, & Fischer, 2000). Bei Vergleichsstudien von EDSS und MSFC wurde herausgefunden, dass der MSFC eine höhere Validität besitzt und eine klinische Verschlechterung besser voraussagt. Außerdem korrelierte er

stärker als der EDSS mit der Läsionslast in der MRT (Hobart et al., 2004) sowie mit dem Quality of Life Instrument MSQOL-54 (Ozakbas, Cagiran, Ormeci, & Idiman, 2004).

In Therapiestudien werden EDSS und MSFC meist parallel verwendet.

3.6.3 Beck Depression Inventory II

Schon 1974 wurde die erste Form des Depressions-Inventars von Beck und Kollegen veröffentlicht (A. T. Beck & Beamesderfer, 1974). Er dient der Einstufung einer Depression in Schweregrade. Der Beck Depressions Inventar in der Version II, kurz BDI II (A. T. Beck, Steer, R.A., & Brown, G.K., 1996) stammt aus dem Jahr 1996. Er umfasst 16 Fragen und zu jeder vier Antwortmöglichkeiten (0-3). Die Aussagen beziehen sich auf typische Symptome der Depression, z.B. Traurigkeit, Interessenverlust, niedriges Selbstwertgefühl, Selbstmordgedanken, Energieverlust, Veränderung von Schlafgewohnheiten und Appetit. Die Auswertung erfolgt durch die Ermittlung der Gesamtsumme der angekreuzten Aussagen:

Punktzahl (A. T. Beck, Steer, R.A., & Brown, G.K., 1996; , The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2004):

0-8	keine Depression
9-13	minimale Depression
14-19	leichte Depression
20-28	mittelschwere Depression
29-63	schwere Depression

3.6.4 Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

Die Modified Fatigue Impact Scale misst in 21 Aussagen den Einfluss von Tagesmüdigkeit auf körperliche und geistige Alltagstätigkeiten. Die Aussagen beziehen sich auf den Zeitraum der letzten vier Wochen und bieten jeweils fünf Antwortmöglichkeiten (0-4) verschiedener Häufigkeitsgrade: „nie“, „selten“, „manchmal“, „häufig“ und „fast immer“. In einer Würzburger Studie an MS-Patienten zeigte das Messinstrument eine hohe interne Konsistenz (P. Flachenecker et al., 2006).

3.4.3 Begleiterkrankungen und globale Krankheitsbeurteilung

Für jeden Patienten wurde am Tag der Visite und Untersuchung ein Arztfragebogen ausgefüllt. Er beinhaltete Angaben zur Verlaufsform der Multiplen Sklerose, zu Diagnosekriterien und Begleiterkrankungen ebenso wie neuropsychiatrischen Symptomen. Außerdem fand eine globale Krankheitsbeurteilung in den vier Dimensionen körperliche Morbidität, seelische/psychische Morbidität, Selbstversorgung und psychosozialer Funktionsstand statt.

3.5 Krankheitskostenberechnung

Die Teilnehmer sollten die Nutzung aller für die Kostenberechnung relevanten Ressourcen in den letzten drei Monaten angeben. Die Krankheitskostenbestimmung erfolgte also retrospektiv für einen dreimonatigen Beobachtungszeitraum.

Im Einzelnen wurden folgende Kosten erfasst:

3.5.1 Direkte Kosten

Medikamente

Die Preise sind der Gelben Liste 2007 (McCartney, 2007) entnommen. Es wurde der Preis für eine Einzeldosis der jeweils größten und kostengünstigsten Handelspackung verwendet und dieser multipliziert mit der eingenommenen Dosis, Häufigkeit der Medikamentengabe pro Tag und der Anzahl der Einnahmetage. Dabei wurde unterschieden zwischen Medikamenten, die aufgrund der MS-Erkrankung eingenommen wurden und Medikamenten, die aus anderen Gründen eingenommen wurden.

Die eingenommenen Medikamente wurden von den Patienten für die drei Monate vor dem Befragungszeitpunkt angegeben. Bei der Angabe „fortlaufend“ wurden 91,3125 Tage berechnet, welches der durchschnittlichen Anzahl von Tagen in einem Quartal entspricht. Bei der Angabe „Einnahme seit“ wurden die Kosten seit dem 1. des angegebenen Monats berechnet. Bei der Angabe „abgesetzt am“ wurde vom letzten Tag

des entsprechenden Monats ausgegangen. Es wurde also für alle Medikamente der Einnahmezeitraum dem Tag der Befragung entsprechend einzeln berechnet.

Die Kosten für rezeptfreie Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel wurden nach den Preisangaben der Patienten berechnet und den Patientenkosten zugeschrieben.

Arztkosten: ambulante Behandlung

Für alle in der MS-Ambulanz rekrutierten Patienten wurde die Quartalspauschale der neurologischen Spezialambulanz von 131,22 € berechnet. Für weitere Arztbesuche wurde der, nach den empirischen Bewertungssätzen von Krauth (Krauth et al., 2005) geschätzte, gesellschaftliche Wert pro Arztkontakt bezogen auf den jeweiligen Spezialisten veranschlagt.

Stationäre Behandlung

Die Kosten für Krankenhausaufenthalte wurden auf Basis des DRG-Systems ermittelt. Das System der Diagnosis Related Groups, im Deutschen das sogenannte Fallpauschalensystem, fasst Krankheiten zusammen, deren Behandlungen einen vergleichbaren Kostenaufwand verursachen. Der mittlere Tagessatz der vorliegenden Hauptdiagnosegruppe wurde mit der Aufenthaltsdauer in Tagen multipliziert. Für einen Aufenthalt auf einer neurologischen Station liegen die Kosten pro Patient und Tag nach dieser Berechnung bei 429,51 €.

Rehabilitation

Rehabilitationsaufenthalte wurden ebenfalls nach Tagessatz mal der Anzahl der Tage berechnet. Der Tagessatz eines Aufenthaltes in einer neurologischen Rehabilitationseinrichtung nach Inflationsbereinigung entspricht nach Krauth 147,46 € (Krauth et al., 2005).

Therapeutische Anwendungen (Heilmittel)

Unter den Begriff Heilmittel fallen nicht-ärztliche Therapien wie Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie. Die Kosten wurden pro Besuch berechnet. Die Preise der einzelnen Leistungen stammen aus den Vergütungslisten des Verbands der Angestellten Krankenkassen e.V. (Vdak) (Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V., April 2006).

Hilfsmittel

Die Kosten für Hilfsmittel (z.B. Gehstock, Rollator, Rollstuhl, Umbauten im Haus) wurden anhand der Abgabepreise von Sanitätshäusern berechnet, als Richtwerte dienten dabei die Preise des Sanitätshauses Thomas Hilfen für Körperbehinderte GmbH & Co. Bei speziellen nicht in der Liste aufgeführten Hilfsmitteln wurden die Preisangaben von Patienten übernommen.

3.5.2 Zuzahlungen

Die Zuzahlungen der gesetzlich-versicherten Studienteilnehmer wurden nach den folgenden offiziellen Regelungen berechnet (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, 2004; Verbraucherportal für Finanzen und Versicherungen, 2005). Bei Arztbesuchen zahlte der Versicherte einmalig pro Quartal zehn Euro, bei Krankenhausaufenthalten pro Tag zehn Euro für maximal 28 Tage im Quartal. Letzteres galt auch für Rehabilitationsaufenthalte, wobei bereits gezahlte Krankenhaustage auf die 28 Tage angerechnet wurden. Benötigte ein gesetzlich-versicherter Patient Hilfsmittel, so trug er 10% der Kosten selbst, mindestens 5 € und höchstens 10 €. Bei Physiotherapie und anderen Anwendungen, die unter Heilmittel fielen, mussten 10% der Kosten sowie 10 € pro Verordnung selbst gezahlt werden. Für Medikamente betrug die Zuzahlung 10% pro Packung, mindestens 5 € und höchstens 10 €. Liegt der Packungspreis unter 5 € muss der Versicherte den vollen Preis bezahlen. Fahrtkosten zur stationären Behandlung wurden ebenfalls von der Krankenkasse übernommen, der Selbstkosten-

anteil betrug 10% (minimal 5 €, maximal 10 €). Fahrten zu ambulanten Behandlungen mussten bis auf Ausnahmefälle vom Patienten selbst getragen werden.

3.5.3 Indirekte Kosten

Vorzeitige Berentung

Die Kosten für die frühzeitige Berentung auf Grund von Multipler Sklerose wurden anhand des Humankapitalansatzes berechnet (O. Schöffski, Schulenburg, J.-M. Graf v.d., 2008b). Diese geht davon aus, dass durch das vorzeitige Ausscheiden aus dem Beruf (oder das kurzzeitige Fehlen am Arbeitsplatz) ein Produktivitätssausfall entsteht, der bis zum durchschnittlichen Renteneintrittsalter von 65 Jahren besteht. Als Berechnungsgrundlage kann das Einkommen des Betroffenen vor der Berentung oder ein vom statistischen Bundesamt errechneter Durchschnittswert dienen. Durch Verwendung dieses Verfahrens kann das Problem fehlender Angaben zum Einkommen umgangen werden und es kann sowohl für Angestellte als auch selbstständig Tätige angewandt werden. Ein Nachteil des Humankapitalansatzes ist, dass unbezahlte Arbeit wie z.B. von Hausfrauen nicht berücksichtigt wird.

In Zeiten hoher Arbeitslosigkeit ist davon auszugehen, dass freie Stellen zügig wieder besetzt werden können, weshalb die Anwendung des Humankapitalansatzes zu einer Überschätzung der indirekten Kosten führen kann. Daher wurde der Friktionskostenansatz entwickelt (O. Schöffski, Schulenburg, J.-M. Graf v.d., 2008b), der nur die Zeit bis zur durchschnittlichen Wiederbesetzung einer Arbeitsstelle berücksichtigt. Um dieses Verfahren korrekt anzuwenden, benötigt man detaillierte Informationen zur Arbeitsmarktsituation in verschiedenen Branchen und Regionen. Des Weiteren wird der Aufwand eine neue Stelle zu besetzen, nicht eingerechnet. Ebenfalls ist nicht gewährleistet, dass die Stelle immer durch einen zuvor Arbeitslosen besetzt wird. Trotz einer nicht unerheblichen Überschätzung des Produktivitätssausfalls durch den Humankapitalansatz stellt er derzeit das am häufigsten angewandte Verfahren dar und seine Anwendung wird von den Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation vorgeschlagen (J. M. Graf von der Schulenburg, 2007; IQWiG, 2009).

Das durchschnittliche Arbeitnehmerentgelt betrug im Jahr 2006 € 33 145 (Bundesministerium für Arbeit und Soziales, 2006); bei 209 Arbeitstagen im Jahr entspricht das € 158,59 pro Arbeitstag.

Für Patienten, die vor ihrem 65. Geburtstag, welcher das normale Renteneintrittsalter markiert, aufgrund ihrer MS-Erkrankung frühzeitig berentet wurden, arbeitsunfähig oder arbeitslos waren, berechnen sich die indirekten Kosten durch: Anzahl der Arbeitstage im Beobachtungszeitraum multipliziert mit € 158,59.

Fehltage

Bei Studienteilnehmern, die einer bezahlten Tätigkeit nachgingen, wurde das kurzzeitige oder längerfristige Fernbleiben von der Arbeit aufgrund der MS-Erkrankung (akuter Schub, Behandlungen) ebenfalls als Produktivitätssausfall angesehen und wie folgt berechnet: Anzahl der Fehltage multipliziert mit € 158,59.

In Krankheitskostenstudien werden die Ergebnisse meist als Kosten im Beobachtungszeitraum angegeben. Daneben werden aber auch die Kosten pro Patient und Jahr angegeben. Dazu wird aus den gesamten direkten und indirekten Kosten der einzelnen Patienten jeweils ein Mittelwert gebildet und dieser auf ein Jahr hochgerechnet. Da in dieser Studie der Beobachtungszeitraum ein Quartal (also drei Monate) umfasste, wurden die Kosten entsprechend mit vier multipliziert.

3.6 Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

3.6.1 EQ-5D und EQ VAS

Der EQ-5D (EuroQol-5 Dimensionen) (EuroQuol Group, 1990) ist ein häufig eingesetztes generisches (= nicht krankheits-spezifisches) Instrument zur Messung von Gesundheitszuständen in der Bevölkerung.

In fünf Fragen soll der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand beurteilen. Die fünf Fragen beziehen sich auf die Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung (sich waschen und anziehen), Alltagstätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/

Niedergeschlagenheit. Jede Frage kann mit „keine“, „einige“ oder „starke Probleme“ beantwortet werden. Daraus ergeben sich insgesamt 243 mögliche Antwortkombinationen, die jeweils einen bestimmten Gesundheitszustand repräsentieren und zu 36 übergeordneten Gesundheitszuständen zusammengefasst werden. Aus diesen wird der EQ-5D Index gebildet, in der Regel eine Zahl zwischen 0 und 1. Über den EQ-5D hinaus soll der Patient auf einer Skala von 0 bis 100 seinen heutigen Gesundheitszustand einschätzen und markieren. Diese visuelle Analogskala, EQ VAS abgekürzt, ähnelt einem Thermometer. Dabei stellt 0 den denkbar schlechtesten und 100 den besten Gesundheitszustand dar. In diesen Wert fließen auch individuelle subjektive Empfindungen der Patienten ein, die nicht in einem Fragebogen abgefragt werden können.

Das EuroQol-Instrument wurde 1990 von der Gruppe EuroQol entwickelt und hat sich bei verschiedenen chronischen Krankheiten bewährt, u.a. auch bei der MS (König, Bernert, & Angermeyer, 2005).

3.6.2 Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS)

Im Unterschied zu generischen Lebensqualität-Instrumenten sollen krankheits-spezifische Fragebögen die typischen Folgen einer bestimmten Krankheit für die Lebensqualität erfassen, um ein möglichst genaues Bild der körperlichen, psychischen und sozialen Probleme des Patienten widerzugeben.

Der Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) Fragebogen umfasst 44 Items. Sie sind unterteilt in sieben Subskalen und beinhalten die Dimensionen Mobilität, Symptome, seelisches Wohlbefinden, allgemeine Zufriedenheit und Familie/soziales Wohlbefinden mit jeweils sieben Fragen und die Dimension Denken und Müdigkeit mit neun Fragen. Insgesamt können zwischen 0 und 176 Punkte erreicht werden. Es gibt jedoch keine Kategorisierung der Patienten nach Punktzahl. Weitere 15 Items widmen sich einigen klinisch wichtigen Faktoren der Krankheit, fließen aber nicht in die Wertung ein.

Der Fragebogen wurde 1996 von Cella und Kollegen entwickelt (Cella et al., 1996). Er zeichnet sich durch eine gute interne Konsistenz und Test-Retest- Reliabilität aus (Fischer et al., 1999). Die Validität wurde bestätigt durch eine hohe Korrelation

zwischen den Subskalen und anderen Messinstrumenten, die ähnliche Faktoren messen; so korreliert z.B. die Mobilitätssubskala gut mit dem EDSS (Cella et al., 1996).

3.7 Statistik und elektronische Datenverarbeitung

Die erhobenen Daten wurden in die speziell für diese Studie programmierte Datenbank File Maker Pro Version 8.5 eingegeben (Prüter, 2007). Die Erst- und Zweiteingabe erfolgte durch verschiedene Personen. Anschließend wurde eine systematische Analyse nicht übereinstimmender Eingaben durchgeführt und eventuelle Eingabefehler korrigiert.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft® EXCEL2003 und SPSS (Version 15.0, SPSS Inc), sowie mit STATA10IC, Stata corp, USA.

Die Ergebnisse sind als Mittelwert mit Standardabweichung sowie als Median mit Minimum und Maximum angegeben. In der univariaten Analyse der Lebensqualitätsparameter wurde das Signifikanzniveau bei zwei unabhängigen Variablen mit dem Mann-Whitney U-Test und bei mehr als zwei Variablen mit dem Kruskal-Wallis-Test bestimmt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

IV. Ergebnisse

4.1 Struktur der Studienpopulation

4.1.1 Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer

Die Stichprobe umfasste 87 MS-Patienten (Tab. 4), die im Zeitraum vom 01.10. bis zum 31.12.2007 ambulant oder stationär die neurologische Klinik der Philipps-Universität Marburg aufsuchten. Folgende objektive Kriterien wurden für die Bestätigung der Diagnose herangezogen: MS-typisches MRT in 98,9%, Barkhoffkriterien erfüllt in 96,6%, MS-typischer Liquorbefund (positive oligoklonale Banden und erhöhtes IgG im Liquor) 94,3%, pathologische VEP (visuell evozierte Potentiale) 40,2%, MS bei Verwandten 5,7%.

Die Teilnehmerquote lag bei 75,7%: Von insgesamt 115 angesprochenen MS-Patienten verweigerten elf die Teilnahme und 17 gaben den ausgehändigten Fragebogen nicht oder unausgefüllt zurück.

	männlich	weiblich	Gesamt
<i>N</i>	30	57	87
<i>%</i>	34,5	65,5	100
<i>Alter</i>	44,6 ± 12,1 (23-73)	39,8 ± 10,7 (18-63)	41,5 ± 11,4 (18-73)
<i>Mittleres Alter bei Symtombeginn</i>	34,1 ± 11,5 (13-62)	28,8 ± 10,2 (14-54)	30,7 ± 10,9 (13-62)
<i>Krankheitsdauer zum Erhebungszeitpunkt</i>	10,5 ± 9,9 (1-38)	11,0 ± 9,1 (1-34)	10,8 ± 9,3 (1-38)
<i>Mittlerer EDSS-Wert</i>	3,4 ± 2,1 (0-6,5)	3,4 ± 1,9 (1,0-8,5)	3,4 ± 2,0 (0-8,5)

Tabelle 4: Demographisch-klinische Daten der Studienpopulation. EDSS: Expanded Disability Status Scale. Angegeben sind Mittelwerte, SD und Minimum und Maximum.

Um beurteilen zu können, ob es einen Selektions-Bias beim Patienten-Einschluss in die Studie gab, wurde von den Nicht-Teilnehmern ein Minimal-Datensatz bestehend aus Alter, Geschlecht und EDSS-Wert aufgenommen. Einen Überblick über die Unterschiede zwischen Teilnehmer und Nicht-Teilnehmern gibt Tab. 5. Es zeigte sich, dass der Frauenanteil unter den nicht-teilnehmenden Patienten höher ist als unter den Teilnehmern (82,1% vs. 65,5%). Beide Gruppen haben eine vergleichbare Altersstruktur (Nicht-Teilnehmer 39,8 Jahre vs. Teilnehmer 41,5 Jahre). Der Schweregrad der Erkrankung, widergegeben durch den EDSS-Wert weicht nur um 0,1 Punkte voneinander ab. Es gab also keinen systematischen Fehler durch den Wegfall derjenigen Patienten, die nicht an der Studie teilnahmen.

		<i>Teilnehmer</i>	<i>nicht Teilnehmer</i>
N		87	28
Geschlecht	männlich	34,5 %	17,9 %
	weiblich	65,5 %	82,1%
Alter	Mittelwert \pm SD	41,5 \pm 11,4	39,8 \pm 12,0
	Median (Min-Max)	41 (18-73)	39,5 (22-69)
EDSS-Wert	Mittelwert \pm SD	3,4 \pm 2,0	3,3 \pm 2,1
	Median (Min-Max)	3,0 (0,0-8,5)	3,0 (0,0-7,0)

Abk.: SD: Standardabweichung, EDSS: Expanded Disability Status Scale

Tabelle 5: Charakterisierung der nicht-teilnehmenden Patienten

4.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer betrug $41,5 \pm 11,4$ Jahre, der Median 41 Jahre. Die jüngste Teilnehmerin war bei Studieneinschluss 18 Jahre und der Älteste 73 Jahre alt. Tabelle 6 zeigt die Altersverteilung.

57 der Befragten waren weiblich und 30 männlich, was gut mit der geschätzten Geschlechterverteilung der MS von 2:1 übereinstimmt (M. Pugliatti et al., 2006).

<i>Alter</i>	<i>N</i>	<i>Anteil</i>
< 30 J.	15	17,2 %
30-39 J.	23	26,4 %
40-49 J.	28	32,2 %
50-59 J.	17	19,5 %
>= 60 J.	4	4,6 %
Gesamt	87	100 %

Tabelle 6: Alter der Studienteilnehmer zum Befragungszeitpunkt

Zum Zeitpunkt, an dem die Patienten die ersten MS-Symptome bemerkten, waren sie im Durchschnitt $30,7 \pm 10,9$ Jahre alt [Median 28], wobei das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen mit 29 Jahren niedriger ist als das der Männer mit 34 Jahren. Das gemittelte Alter bei Diagnosestellung betrug $33,1 \pm 10,8$ Jahre [Median 32]. Im Durchschnitt suchten die Personen drei (bis vier) $[3,7 \pm 3,5]$ Ärzte auf, bevor die Diagnose gestellt wurde. 14% der Patienten mussten fünf oder mehr Ärzte konsultieren.

4.1.3 Krankheitsverlauf

Die unterschiedlichen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose verteilen sich in der Stichprobe wie folgt:

<i>Verlaufsform</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Schubförmig remittierend (RRMS)	59	67,8 %
Sekundär chronisch progredient (SPMS)	24	27,6 %
Primär chronisch progredient (PPMS)	4	4,6 %
MS : Multiple Sklerose, RR : schubförmig remittierend MS, SP : sekundär progredient, PP : primär progredient		

Tabelle 7: Verteilung der MS Verlaufsformen in der Studiengruppe

4.1.4 Familien-, Ausbildungs-, Sozial- und Arbeitsstatus

Von den Studienteilnehmern waren zum Befragungszeitpunkt 51 (58,6%) verheiratet bzw. in Lebensgemeinschaft, elf (12,6%) geschieden oder getrennt lebend, 23 (26,4%) ledig/ alleinstehend, eine Person (1,2%) verwitwet und eine Person (1,2%) machte keine Angabe.

20 (23,0%) Personen lebten alleine, 28 (32,2%) zu zweit und die übrigen 38 (43,7%) mit mehr als einer Person zusammen; bei einer Person fehlte die Angabe.

Von den befragten Personen hatten 25 (28,7%) den Hauptschulabschluss, 29 (33,3%) den Realschulabschluss, sieben (8,0%) die Fachhochschulreife und 21 (24,1%) das Abitur. Drei Personen (3,4%) hatten andere Schulabschlüsse und zwei (2,3%) besaßen keinen Schulabschluss (Abb. 3).

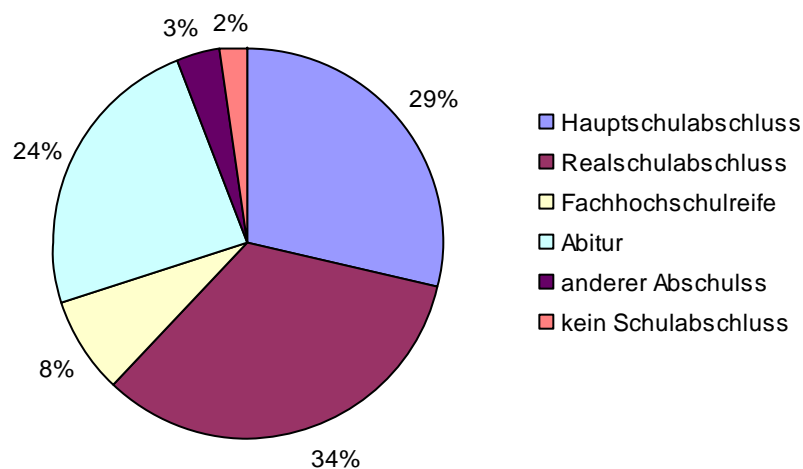


Abbildung 3: Höchster allgemeinbildender Schulabschluss der Studienteilnehmer

Tabelle 8 gibt Aufschluss über die berufliche Ausbildung der Studienteilnehmer. Die Mehrheit des Patientenkollektivs hat eine Lehre absolviert oder eine Berufsfachschule besucht. 14 Personen (16,1%) haben einen Fachhochschul- oder Hochschulabschluss, neun (10,3%) befinden sich noch in der Ausbildung. Durch die Möglichkeit der Mehrfachnennung kommt ein $n \geq 87$ zustande.

<i>beruflicher Ausbildungsabschluss</i>	<i>N</i>
Ich bin noch in beruflicher Ausbildung (Auszubildende[r], Student[in])	9
Ich habe keinen beruflichen Abschluss und bin nicht in beruflicher Ausbildung	7
beruflich-betriebliche Berufsausbildung (Lehre)	45
beruflich-schulische Ausbildung (Berufsfachschule, Handelsschule)	20
Fachschule, Meister-, Technikerschule, Berufs-/Fachakademie	7
Fachhochschulabschluss	4
Hochschulabschluss	10
anderer beruflicher Abschluss	7

Tabelle 8: Berufliche Ausbildungsabschlüsse der Studienteilnehmer

4.1.5 Beschäftigungsstatus

36 Studienteilnehmer (41,4%) waren zum Befragungszeitpunkt noch berufstätig: davon zwölf (13,8%) Angestellte in Vollzeit, elf (12,6%) Angestellte in Teilzeit und sechs (6,9%) Arbeiter in Vollzeit. Weitere sieben Personen (8,0%) gingen einer selbständigen Tätigkeit nach.

Aufgrund ihrer MS-Erkrankung waren 31 Personen (35,6%) Frührentner, sechs (6,9%) arbeitsunfähig und drei (3,4%) arbeitslos. Der Frührentnerstatus schließt allerdings nicht aus, dass die Personen einer bezahlten Tätigkeit nachgingen.

Drei Studienteilnehmer (3,4%) sind aus anderen Gründen arbeitslos. Zwei Patientinnen (2,3%) waren ausschließlich Hausfrauen. Eine Person (1,2%) ist aus Altersgründen pensioniert worden, sowie eine aus anderen Gründen als der MS in Frührente gegangen. Vier der Befragten (4,6%) machten keine Angaben zum Beschäftigungsstatus (Abb. 4).

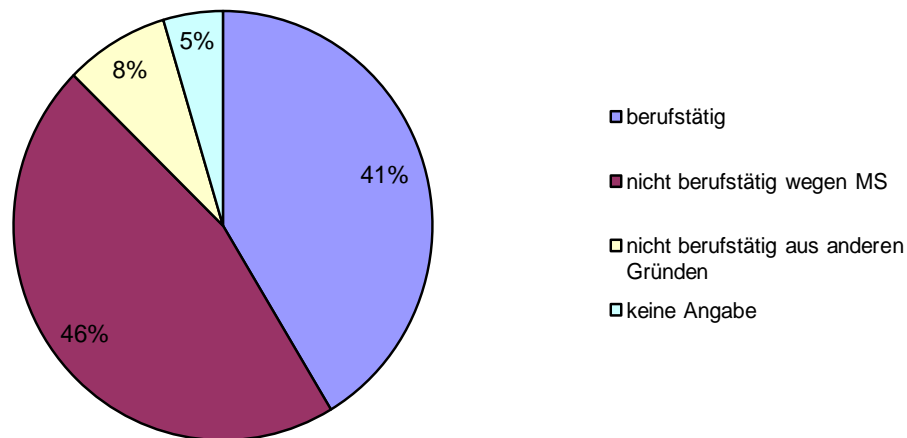


Abbildung 4: Beschäftigungsstatus der Studienteilnehmer

Auf die Frage, ob der berufliche Aufstieg durch die MS-Erkrankung verhindert oder erheblich verzögert wurde, antworteten 31 (35,6%) Personen mit nein, 24 (27,6%) mit ja, 20 (23,0%) mit vielleicht und zwölf (13,8%) gar nicht.

39 Personen (44,8%) mussten laut eigenen Angaben ihre Arbeitssituation aufgrund der Multiplen Sklerose nicht verändern, 30 (34,5%) mussten ihre Tätigkeit aufgeben und 13 (14,9%) mussten ihren Job wechseln, die Arbeitszeit reduzieren oder eine Umschulung machen. Fünf Personen (5,8%) machten hierzu keine Angabe.

4.1.6 Einkommen

Das monatliche Bruttoeinkommen der 36 noch berufstätigen Personen ist in Tabelle 9 dargestellt. 34 (39,1%) Studienteilnehmer erhielten eine Rente, die im Schnitt 890 € (152-2 200 €) betrug. Daneben wurden vier Personen (4,6%) durch Sozialhilfe unterstützt, fünf (5,7%) erhielten Arbeitslosengeld und 16 Personen (18,4%) hatten noch andere Einnahmen.

<i>monatliches Bruttoeinkommen in €</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<300	2	2,3
300-1 300	13	14,9
1 300-2 300	9	10,3
2 300-3 600	10	11,4
>3 600	2	2,3
gesamt	36	41,4

Tabelle 9: Monatliches Bruttoeinkommen der berufstätigen Studienteilnehmer

4.1.7 Krankenversicherung

78 Personen (89,7%) gaben an, in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert zu sein, die übrigen acht (9,2%) waren privat versichert; ein Patient (1,2%) machte keine Angaben.

Nur 18 Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt von Zuzahlungen für Medikamente befreit, fünf haben die Befreiung beantragt. Damit mussten mehr als 70% der Teilnehmer Zuzahlungen leisten.

4.2 Klinischer Status

Am Befragungstag wurde der Grad der Einschränkung durch die Multiple Sklerose durch den EDSS und MSFC erhoben, sowie ein Arztfragebogen ausgefüllt. In diesem wurden Begleiterkrankungen und eine globale aktuelle Krankheitsbeurteilung erhoben.

4.2.1 EDSS

Der Expanded Disability Status Score (EDSS) konnte bei allen 87 Patienten erhoben werden. Der Mittelwert betrug 3,4, der Median 3,0. Etwa die Hälfte der Patienten hatte einen EDSS-Wert zwischen 0,0 und 3,0; das heißt, sie waren uneingeschränkt gehfähig und hatten keine (0), eine minimale (1,0-2,5) oder nur mäßige (3,0) Behinderung. 31%

der Patienten litten an einer deutlichen Behinderung und waren in ihrer Gehfähigkeit eingeschränkt, konnten sich aber ohne Hilfsmittel fortbewegen (EDSS 3,5-5,5). 16% der Studienteilnehmer waren beim Gehen auf einseitige oder beidseitige Gehhilfen angewiesen (EDSS 6,0-6,5) und nur 2% waren an den Rollstuhl gebunden (EDSS 7,0-8,5).

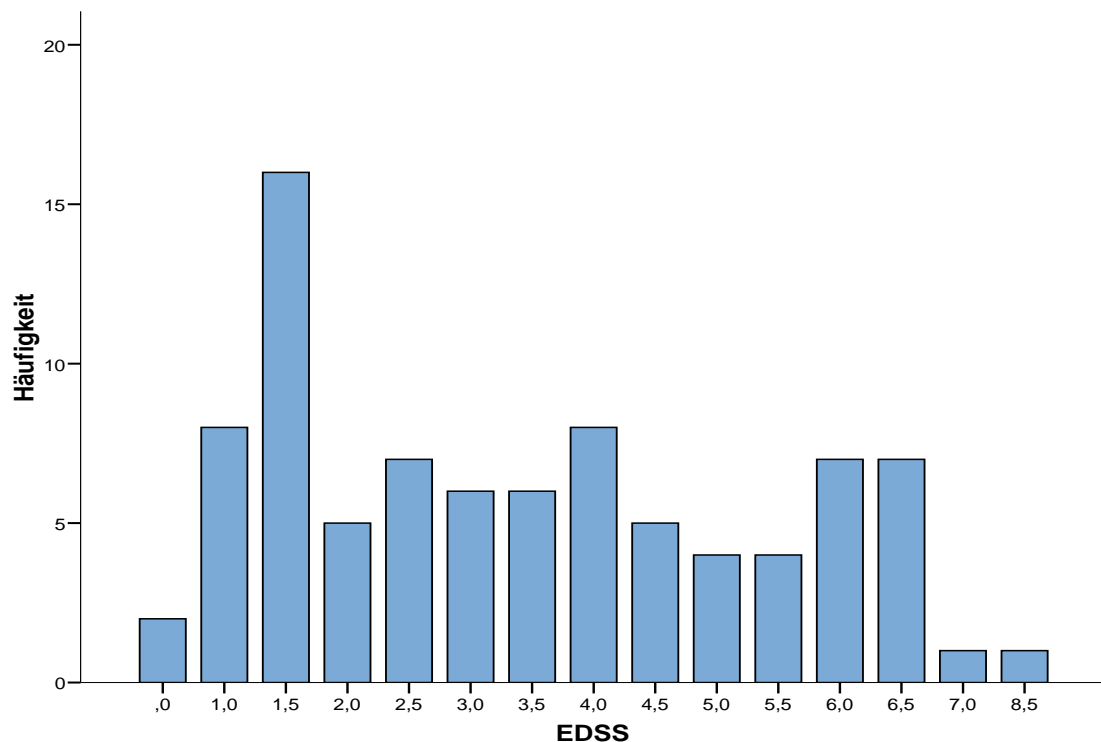


Abbildung 5: Verteilung der EDSS-Werte in der Studienpopulation

4.2.2 MSFC

Der MSFC-Gesamtwert (siehe Patienten und Methoden) konnte bei 70 Personen erhoben werden. Die übrigen 16 Personen konnten an diesem Test aus zeitlichen oder körperlichen Gründen nicht teilnehmen. Der ermittelte Gesamtwert korrelierte auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ mit dem EDSS-Wert. Die Ergebnisse der einzelnen Tests sind in den Tabellen 10-12 dargestellt.

	N	Mittelwert ± SD	Median	Minimum	Maximum	p- Wert
Gesamt	77	7,3 ± 3,2	6,6	3,3	21,1	
Geschlecht						0,790
männlich	27	7,4 ± 3,3	6,0	4,1	13,9	
weiblich	50	7,2 ± 3,1	6,7	3,3	21,1	
EDSS						<0,001
0-1,5	23	4,8 ± 0,8	4,7	3,3	6,7	
2,0-3,5	23	6,4 ± 1,4	6,5	4,3	9,8	
4,0-5,5	20	8,1 ± 1,9	7,9	5,3	12,2	
6,0-8,5	11	12,8 ± 3,5	13,2	9,0	21,1	
Verlaufsform						<0,001
RRMS	56	6,2 ± 2,1	5,7	3,3	13,7	
SPMS	18	9,3 ± 2,7	8,8	6,0	15,5	
PPMS	3	15,4 ± 5,2	13,9	11,1	21,1	

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS : Multiple Sklerose, RR : schubförmig remittierende MS, SP : sekundär progredient, PP : primär progredient

Tabelle 10: Ergebnisse der 8m Gehstrecke in Sekunden

	<i>N</i>	<i>Mittelwert</i> <i>± SD</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>p-Wert</i>
Gesamt	76	26,5 ± 12,7	22,7	14,5	91,3	
Geschlecht						0,710
männlich	26	27,2 ± 14,0	21,4	15,8	80,3	
weiblich	50	26,2 ± 12,1	22,9	14,5	91,3	
EDSS						<0,001
0-1,5	23	19,4 ± 2,7	19,2	14,5	23,8	
2,0-3,5	22	23,2 ± 4,6	21,9	16,5	34,7	
4,0-5,5	19	31,0 ± 13,9	25,5	19,7	80,3	
6,0-8,5	12	39,1 ± 19,8	31,5	21,3	91,3	
Verlaufsform						<0,001
RRMS	54	22,5 ± 5,6	21,0	14,5	41,7	
SPMS	19	36,6 ± 20,2	27,4	16,5	91,3	
PPMS	3	33,8 ± 6,9	32,7	27,6	41,2	
EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS : Multiple Sklerose, RR : schubförmig remittierende MS, SP : sekundär progredient, PP : primär progredient, SD: Standardabweichung						

Tabelle 11: Ergebnisse des Nine-Hole Peg Tests in Sekunden (Prüfung der Feinmotorik der Finger)

	<i>N</i>	<i>Mittelwert</i> <i>± SD</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>p-Wert</i>
Gesamt	73	41,3 ± 14,1	43	3	60	
Geschlecht						0,309
männlich	25	43,4 ± 15,3	43	4	59	
weiblich	48	40,3 ± 13,4	42,5	3	60	
EDSS						0,001
0-1,5	23	50,2 ± 9,5	57	31	60	
2,0-3,5	21	40,9 ± 12,1	42	20	59	
4,0-5,5	19	37,5 ± 13,5	40	3	59	
6,0-8,5	10	29,2 ± 16,7	30	4	54	
Verlaufsform						0,012
RRMS	55	44,0 ± 12,6	44	3	60	
SPMS	16	35,6 ± 14,9	37	4	54	
PPMS	2	14,5 ± 6,4	14	10	19	
Bildungsniveau						0,027
Hauptschule	22	36,4 ± 15,6	36,5	4	59	
Realschule	25	39,7 ± 15,1	42	3	60	
FH-Reife/ Abitur	22	47,7 ± 7,5	46	31	59	

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS : Multiple Sklerose, RR : schubförmig remittierende MS, SP : sekundär progredient, PP : primär progredient, SD: Standardabweichung

Tabelle 12: Ergebnisse des Paced Auditory Serial Addition (PASAT) Tests, Anzahl richtiger Antworten aus 60 Erreichbaren (Konzentrationstest)

4.2.3 Begleiterkrankungen und globale Krankheitsbeurteilung

Die nun folgenden Begleiterkrankungen, neuropsychologischen Störungen sowie die globale Krankheitsbeurteilung wurden vom untersuchenden Arzt erhoben (siehe Abschnitt Arztbogen im Anhang). Unter den häufigsten Begleiterkrankungen fanden sich Harninkontinenz (10%), muskuloskelettale Erkrankungen (10%) sowie arterieller Hypertonus (7,5%).

Störungen der Kognition (Gedächtnis, Konzentration und Aufmerksamkeit) waren bei fast 50% der Patienten vorhanden, das Fatigue-Syndrom sogar bei 60% aller Befragten.

Des Weiteren zeigten sich bei 20% Anzeichen für ein chronisches, meist neuronal bedingtes Schmerzsyndrom, 24% litten nach ärztlicher Beurteilung unter depressiven Symptomen, etwa 10% an einer dysthymen Störung und weitere 6% an einer Angststörung (Abb. 6).

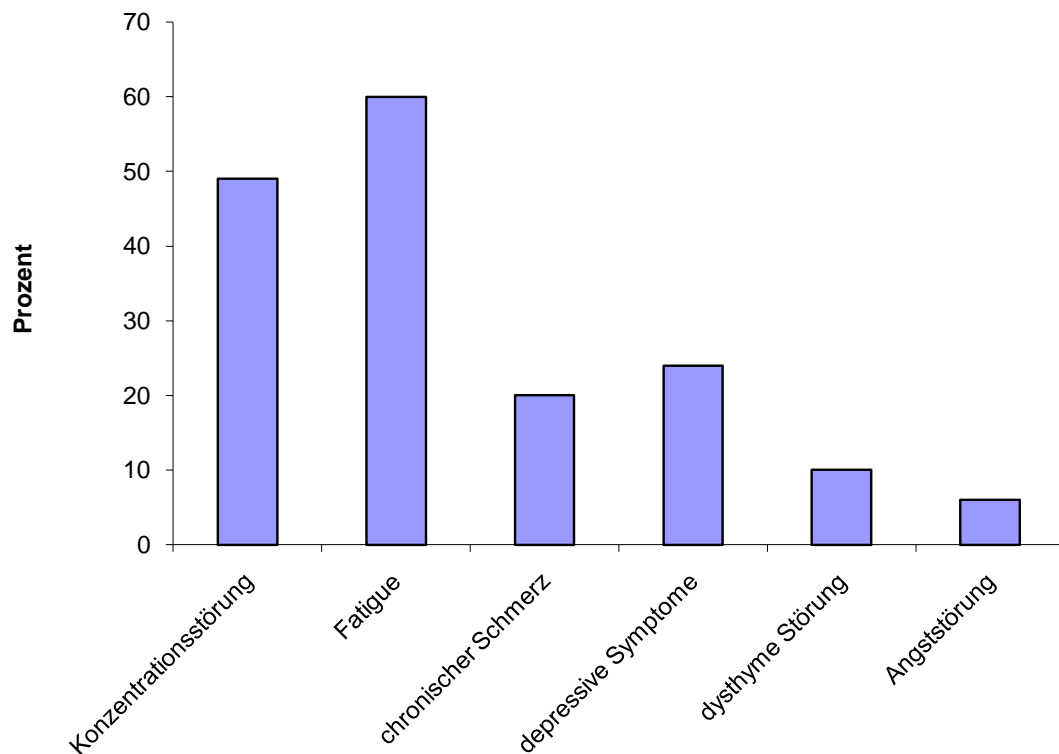


Abbildung 6: Anteil der Patienten mit neuropsychiatrischen Störungen

Die globale Krankheitsbeurteilung ergab folgende Verteilung von Gesundheitszuständen:

	<i>Körperliche Morbidität</i>	<i>Seelische/psychische Morbidität</i>	<i>Selbstversorgung</i>	<i>Psychosozialer Funktionsstand</i>
unauffällig	29,9 %	34,5 %	47,1 %	44,8 %
leicht	41,4 %	39,1 %	39,1 %	42,5 %
deutlich	23,0 %	25,3 %	12,6 %	11,5 %
schwer	5,7 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
gesamt	100 %	100 %	100 %	100 %

Tabelle 13: Globale aktuelle Einschätzung des Gesundheitszustandes im Arztfragebogen durch den behandelnden Arzt

4.4.3 BDI-II

Depression ist einer der stärksten Prädiktoren für eine herabgesetzte Lebensqualität. In Studien mit MS-Patienten aber auch vielen anderen chronischen Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass schon eine geringgradige Depression einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität ausübt (Mitchell 2005). Der Gemütszustand und eine eventuelle zum Untersuchungszeitpunkt bestehende Depression wurden mit dem Beck Depressions Inventar, Version II (BDI-II) erhoben.

Bezogen auf die Stimmungslage ergab sich folgende Verteilung bei den 85 Studienteilnehmern (97,7%), die diesen Teil des Fragebogens vollständig beantwortet haben: keine Depression (0-8 Punkte) 34,5%, minimale Depression (9-13 Punkte) 19,5%, leichte Depression (14-19 Punkte) 23,0%, mittelschwere Depression (20-28 Punkte) 11,5% und schwere Depression (29-63 Punkte) 9,2%.

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen Depression und anderen Faktoren ergab folgendes (Tabelle 14):

	<i>N</i>	<i>Mittelwert</i> \pm <i>SD</i>	<i>Median (Min-Max)</i>	<i>p</i>
Gesamt	85	13,5 \pm 9,7	11 (0-41)	
Geschlecht				0,74
männlich	29	13,9 \pm 9,9	11 (0-33)	
weiblich	56	13,3 \pm 9,6	11,5 (0-41)	
Alter				0,13
< 30 Jahre	15	8,1 \pm 7,7	7 (0-26)	
30-39	22	13,4 \pm 9,0	11 (0-32)	
40-49	27	16,0 \pm 10,6	15 (0-41)	
50-59	17	14,9 \pm 10,2	12 (0-32)	
>59	4	11,3 \pm 5,2	9 (8-19)	
EDSS				0,05
0-1,5	26	10,3 \pm 9,4	7,5 (0-33)	
2,0-3,5	23	17,2 \pm 9,2	15 (2-35)	
4,0-5,5	20	14,7 \pm 10,4	11 (0-41)	
6,0-8,5	16	12,1 \pm 8,6	11,5 (0-31)	
MFIS				<0,01
0-28	29	5,8 \pm 5,2	5 (0-17)	
29-46	29	14,2 \pm 7,5	13 (5-35)	
>46	27	21,1 \pm 9,3	22 (7-41)	

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MFIS: Modified Fatigue Impact Scale, SD: Standardabweichung, Min : Minimum, Max: Maximum

Tabelle 14: BDI II: Korrelationen zu anderen Faktoren

Das Geschlecht hatte in dieser Studie kaum einen Einfluss auf die Depression. Dagegen stieg die Stärke der Depression mit zunehmendem Alter, nahm jedoch ab einem Alter von 50 Jahren wieder ab. Ähnliches findet man beim Zusammenhang zwischen körperlicher Beeinträchtigung und Depression. Die ausgeprägtesten depressiven Symptome zeigten Patienten mit einem EDSS von 2,0 bis 3,5. Mit weiter ansteigendem EDSS-Werten nahmen die Werte des BDI-II kontinuierlich ab. Ein linearer Zusammenhang zeigte sich jedoch zwischen Depression und Fatigue (Abb. 8).

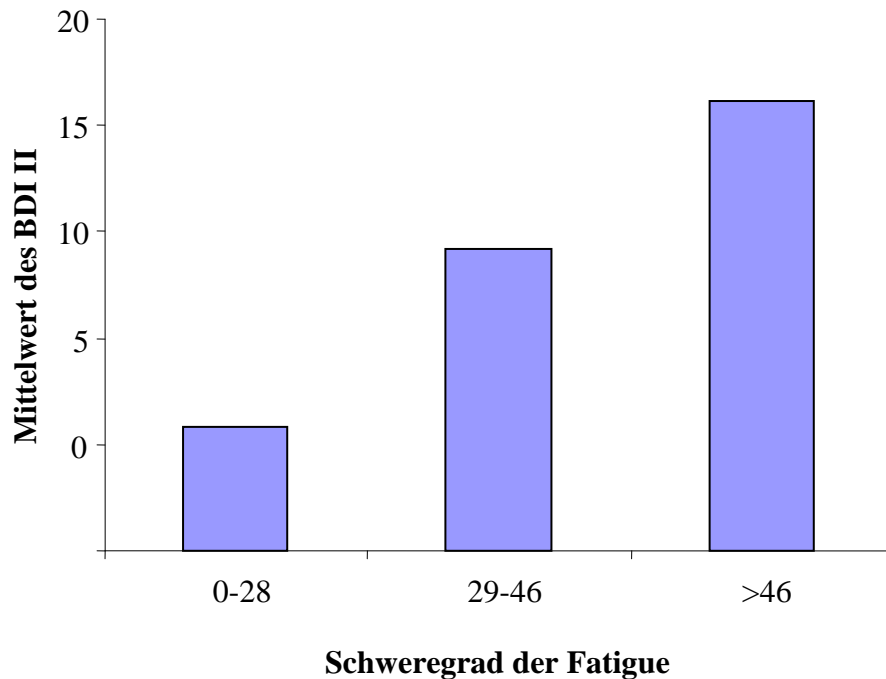


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Depression (BDI II) und Fatigue (MFIS)

Auf der Suche nach weiteren Gründen für Depression bei MS hat eine Subgruppenanalyse ergeben, dass Betroffene, die ihren Beruf aufgeben mussten, einen um 4 Punkte höheren (= schlechteren) BDI-II-Wert erzielten als die normal weiterarbeitenden Studienteilnehmer. Die RRMS-Patienten sind mit 10 Punkten am wenigsten von Depressionen beeinträchtigt, darauf folgen die von SPMS Betroffenen mit 12 Punkten und am schwersten betroffen die PPMS-Patienten mit 14 Punkten im BDI-II.

4.4.4 MFIS

Fatigue ist das häufigste Problem von MS-Patienten und schränkt diese in Alltagsaktivitäten und Beruf stark ein. Die Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) beurteilt die Ausprägung der Tagesmüdigkeit auf einer Skala von 0-84. Höhere Gesamtpunktzahlen weisen auf stärkere Müdigkeitssymptome hin. Im vorliegenden

Patientenkollektiv lag die Spannweite der gemessenen MFIS-Werte bei Frauen zwischen 0 und 72, bei Männern zwischen 0 und 64 Punkten; der Durchschnittswert betrug $35,87 \pm 18,47$ Punkte (Tab.16).

Alter, EDSS- und BDI-II-Wert korrelierten mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ mit der MFIS. In der vorliegenden Studie waren die Frauen etwas stärker von der Fatigue betroffen (durchschnittlich bei Frauen 37,4 Punkte, bei Männern 33,0 Punkte), es zeigte sich jedoch kein signifikanter Geschlechtsunterschied ($p=0,35$). Vergleicht man die Mittelwerte der MFIS in verschiedenen Subgruppen, beobachtet man dreimal das gleiche Phänomen: Patienten unter 30 Jahren leiden wesentlich weniger unter Fatigue, ebenso haben Patienten mit einem EDSS von 0-1,5 oder dem Fehlen depressiver Symptome (nach BDI-II) eine wesentlich geringere Ausprägung der Fatigue. Mit höherem Alter, Behinderungs- oder Depressionsgrad nimmt die Müdigkeit zu und hält sich auf einem relativ hohen Beeinträchtigungsniveau. Die Modified Fatigue Impact Scale bezieht sich in einigen der 21 Fragen stärker auf die körperliche und in anderen eher auf die geistigen Einschränkungen. In der vorliegenden Studie fühlen sich die Befragten häufiger durch körperliche Müdigkeit eingeschränkt. Die Items mit den meisten Problemen waren:

„Aufgrund meiner Erschöpfung während der letzten vier Wochen...

	<i>Anteil der Antworten „häufig“ (3) oder „fast immer“ (4)</i>
10. ...hatte ich Schwierigkeiten, körperliche Anstrengungen über längere Zeit durchzuhalten.	55,2 %
7. ...war ich wenig motiviert, Sachen, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind, zu tun.	42,5%
21. ... habe ich häufige oder längere Pausen gebraucht.“	42,5%

Tabelle 15: Ausgewählte Fragen aus der Modified Fatigue Impact Scale

	<i>N</i>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<i>Median (Min-Max)</i>	<i>P</i>
Gesamt	87	35,9 ± 18,5	35 (0-72)	
Geschlecht				0,35
männlich	30	33,0 ± 18,4	33 (0-64)	
weiblich	57	37,4 ± 18,5	41 (0-72)	
Alter				<0,01
< 30 Jahre	15	18,5 ± 15,5	14 (0-53)	
30-39	23	34,7 ± 17,7	35 (1-70)	
40-49	28	42,5 ± 17,3	46 (4-72)	
50-59	17	40,6 ± 16,6	44 (11-64)	
>59	4	40,8 ± 11,0	40 (31-53)	
EDSS				<0,01
0-1,5	26	23,6 ± 18,6	21 (0-70)	
2,0-3,5	23	40,7 ± 14,8	42 (6-69)	
4,0-5,5	20	39,5 ± 17,4	41 (0-72)	
6,0-8,5	16	43,9 ± 15,9	47 (18-64)	
BDI-II				<0,01
keine Depression	30	19,6 ± 15,1	15 (0-51)	
minimale	17	38,8 ± 11,8	35 (24-64)	
leichte	20	40,9 ± 13,3	42 (19-63)	
mittelschwere	10	55,5 ± 9,7	55 (42-70)	
schwere	8	54,9 ± 11,6	57 (38-72)	

EDSS: Expanded Disability Status Scale, BDI-II: Beck Depression Inventory II, SD: Standardabweichung, Min : Minimum, Max: Maximum

Tabelle 16: Modified Fatigue Impact Scale: Univariate Korrelationen zu anderen Faktoren

4.3 Krankheitskosten

Die Krankheitskosten wurden für einen Zeitraum von drei Monaten anhand der Patientenangaben retrospektiv erhoben und werden als mittlere Kosten pro Patient im Quartal angegeben.

Es wurden nur durch die Multiple Sklerose entstandene Kosten berücksichtigt. Ausgaben aufgrund von anderen Krankheiten, die nicht mit der MS in Verbindung zu bringen sind, werden ggf. gesondert erwähnt.

Die Kosten wurden unterteilt in direkte und indirekte Kosten, wobei die direkten Kosten noch einmal in medizinische und nicht-medizinische Kosten untergliedert wurden. Zunächst folgten die Ergebnisse der Analyse der direkten medizinischen Kosten, nachfolgend der direkten nicht-medizinischen Kosten und zuletzt der indirekten Kosten. Alle Angaben bezogen sich zunächst auf die soziale Perspektive. Eine Aufteilung in Krankenkassenanteile und von den Patienten geleistete Zuzahlungen erfolgt im Abschnitt „GKV/PKV vs. Zuzahlungen.“

4.3.1 Gesamtkosten

Die gesamten direkten Kosten beliefen sich in drei Monaten auf 5 634 € (56,5 % der Gesamtkosten). Verglichen dazu betrugen die indirekten Kosten 4 341 € (43,5 % der Gesamtkosten). Das entspricht im Jahr direkten Kosten in Höhe von 22 536 €, indirekten Kosten von 17 364 € und Gesamtkosten pro Patient und Jahr von 39 900 €.

Während die männlichen Teilnehmer unserer Studie etwas höhere direkte Kosten verursachten, lagen die Frauen bei den indirekten Kosten vorn. Die durchschnittlichen Gesamtkosten pro Quartal unterschieden sich jedoch nur um 300 €.

Beurteilt man die Kosten in verschiedenen Altersgruppen, findet man bei den 40-49 jährigen sowohl die höchsten direkten als auch indirekten Kosten. Vor dem 40. Lebensjahr stiegen die beiden Kostenarten kontinuierlich an. Nach dem 50. Lebensjahr nahmen vor allem die direkten Kosten wieder ab.

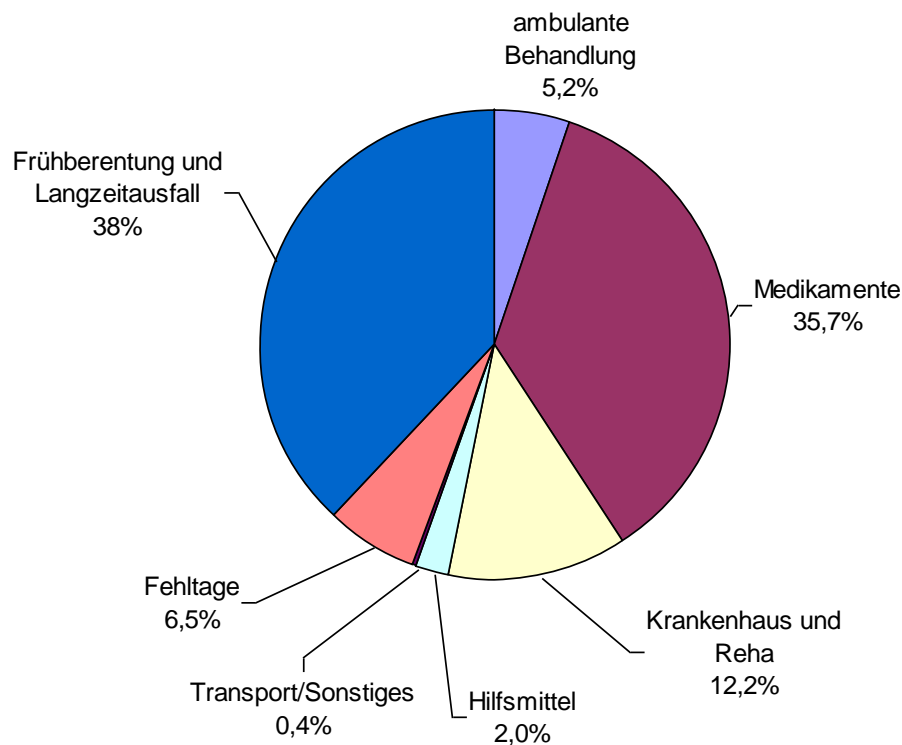


Abbildung 9: Übersicht über die Verteilung der Gesamtkosten

Betrachtet man die Verteilung der Kosten (Abb. 9), fällt - wie schon erwähnt - auf, dass die größten Anteile einerseits durch Produktivitätsverluste infolge von Frühberentung und andererseits durch die Medikamente verursacht wurden. Die übrigen Kosten entstanden bis auf wenige Prozent durch die ambulante und stationäre Behandlung der Krankheit. Die stationäre Betreuung der Patienten, bestehend aus Rehabilitation und Krankenhausaufenthalten (€ 1 232 pro Quartal), verursachte in der vorliegenden Studie mehr als doppelt so hohe Kosten wie die ambulante Versorgung (€ 519 pro Quartal). Zur ambulanten Versorgung zählten sämtliche ambulante Arztbesuche bei Neurologen und Ärzten anderer Fachrichtungen sowie die Behandlung durch Physiotherapeuten, Logopäden, Ergotherapeuten usw. Die Krankenhauskosten waren der zweitgrößte Kostenfaktor der direkten Kosten und machten 8,8% der Gesamtkosten aus, Rehabilitationsaufenthalte waren mit 3,5% der drittgrößte Faktor. Die nicht-ärztlichen Therapien wurden unter dem Begriff Heilmittel zusammengefasst (siehe Patienten und Methoden). Heilmittel machten einen Anteil von 3,0% und ambulante Arztkontakte

einen Anteil von 2,1% der Gesamtkosten aus. Obwohl erheblich mehr Personen im Beobachtungszeitraum einen Arzt aufsuchten (98,8% der Befragten) als einen nicht-ärztlichen Therapeuten (51,7% der Befragten) lagen die Heilmittelkosten über den Arztkosten. Jedoch fanden Physiotherapiesitzungen in der Regel wöchentlich statt, während der jeweilige Arzt häufig nur einmal im Quartal konsultiert wurde.

2% der Gesamtkosten entstanden durch die Anschaffung von Hilfsmitteln (meist Geh- und Fortbewegungshilfen). Einen geringen Anteil machten rezeptfreie Medikamente (0,2% der Gesamtkosten), Transport (0,2%) und Sonstiges (z.B. Haushaltshilfen) (0,1%) aus. Diesen auf den ersten Blick vernachlässigbaren Kosten ist jedoch gemeinsam, dass sie überwiegend von den Betroffenen selbst getragen wurden.

Die indirekten Kosten unterteilten sich in Frühberentung (36,4% der Gesamtkosten), Fehltage (6,5%) und Arbeitsstundenreduktion (1,6%).

<i>Kostenfaktor</i>	<i>Prozent der Gesamtkosten</i>
direkt	
Krankenhaus	8,8
Rehabilitation	3,5
ambulante Arztbehandlung	2,1
Heilmittel	3,0
Hilfsmittel	2,0
Medikamente	35,6
rezeptfreie Medikamente	0,2
Transport	0,2
Sonstiges	0,1
indirekt	
Frühberentung	36,4
Stundenreduzierung	1,6
Fehltage	6,5
gesamt	100

Tabelle 17: Detaillierte Liste der Verteilung der Gesamtkosten

	<i>direkte Kosten</i>			<i>indirekte Kosten</i>		
	MW+ SD	Median (Min-Max)	p	MW + SD	Median (Min-Max)	p
Gesamtkohorte	5 634 ± 3 593	5 115 (131-17 881)		4 341 ± 3 926	5 457 (0-8 286)	
Geschlecht			0,768			0,516
männlich	5 812 ± 3 672	5 092 (214-14 983)		3 964 ± 3 987	1 953 (0-8 286)	
weiblich	5 540 ± 3 580	5 115 (131-17 881)		4 539 ± 3 914	7 136 (0-8 286)	
EDSS			0,513			0,000
0-1,5	5 560 ± 3 615	4 950 (313-17 881)		2 062 ± 3 212	0 (0-8 286)	
2,0-3,5	6 109 ± 3 422	5 558 (650-12 551)		3 720 ± 4 002	1 556 (0-8 286)	
4,0-5,5	5 921 ± 3 679	4 991 (341-14 983)		6 100 ± 3 578	8 286 (0-8 286)	
6,0-8,5	4 666 ± 3 840	5 074 (131-11 425)		6 666 ± 3 133	8 286 (0-8 286)	
Diagnose			0,008			0,005
RRMS	6 323 ± 3 393	5 167 (313-17 881)		3 432 ± 3 844	1 269 (0-8 286)	
SPMS	4 570 ± 3 683	4 308 (131-14 983)		5 917 ± 3 596	8 286 (0-8 286)	
PPMS	1 853 ± 2 456	860 (214-5 477)		8 286 ± 0	8 286 (8 286-8 286)	
EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS : Multiple Sklerose, RR : schubförmig remittierend, SP : sekundär progredient, PP : primär progredient, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum						

Tabelle 18: Direkte und indirekte Kosten pro Patient im Quartal

Gesamtkosten			
	MW +SD	Median (Min-Max)	p
Gesamtkohorte	9 975 ± 5 686	9 071 (650-26 168)	
Geschlecht			0,623
männlich	9 776 ± 6 146	7 537 (1 637-23 270)	
weiblich	10 079 ± 5 482	9 545 (650-26 168)	
EDSS			0,009
0-1,5	7 622 ± 5 665	5 687 (729-26 168)	
2,0-3,5	9 828 ± 5 520	9 085 (650-19 752)	
4,0-5,5	12 021 ± 5 294	12 623 (2 562- 23 270)	
6,0-8,5	11 331 ± 5 507	10 914 (1 637-19 711)	
Diagnose			0,660
RRMS	9 755 ± 5 935	7 558 (650-26 168)	
SPMS	10 487 ± 5 556	10 114 (1 637-23 270)	
PPMS	10 139 ± 2 456	9 147 (8 500-13 763)	

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS : Multiple Sklerose, RR : schubförmig remittierend, SP : sekundär progredient, PP : primär progredient, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Med: Median, Min: Minimum, Max: Maximum

Tabelle 19: Gesamtkosten pro Patient im Quartal

4.3.2 Direkte Kosten

Die direkten Kosten betrugen $5\,634 \pm 3\,593$ € und damit 56,5% der Gesamtkosten (Tabelle 20: Übersicht der direkten Kosten). Die durchschnittliche Gesamthöhe eines Kostenfaktors pro Quartal war abhängig von den mittleren Kosten der Ressource sowie vom Anteil der Patienten, welche die betreffende Ressource im Befragungszeitraum nutzten. So ist beispielsweise ein Krankenhaus- bzw. Rehabilitationsaufenthalt sehr teuer, musste aber nur von einer Minderheit der Befragten in Anspruch genommen werden. Dagegen wurden ambulante Arztkontakte von 98,8% der Studienteilnehmer angegeben, sie machten jedoch nur 3,8% der direkten Kosten aus. Auffallend war der hohe Anteil an Arzneimittelkosten.

	<i>Mittlere Kosten pro Nutzer</i>	<i>Anteil der Nutzer</i>	<i>Durchschnitts- kosten pro Patient pro Quartal</i>	<i>Pro Jahr</i>	<i>Anteil an den direkten Kosten</i>
Krankenhaus	3 838,65 €	23,0 %	882,45 €	3 530 €	15,7 %
Rehabilitation	3 797,04 €	9,2 %	349,15 €	1 397 €	6,2 %
Ambulante Arztkosten	216,71 €	98,8%	214,14 €	857 €	3,8 %
Medikamente	4 208,57 €	85,1 %	3 579,70 €	14 319 €	63,5 %
Heilmittel	589,22 €	51,7 %	304,77 €	1 219 €	5,4 %
Hilfsmittel	1 755,70 €	11,5 %	201,81 €	807 €	3,6 %
Gesamt			5 633,91 €	22 129 €	100 %

Tabelle 20: Übersicht der direkten Kosten

Medikamente

Die Medikamentenkosten pro Patient lagen für ein Quartal im Mittel bei $3\,580 \pm 2\,618$ €. Damit machen sie mit 63,5% den weitaus größten Anteil der direkten Kosten aus. Die mittleren Ausgaben für verschriebene Medikamente waren bei den Frauen um 500 € höher als bei den Männern. Die höchsten Medikamentenkosten hatten die Patienten mit einem EDSS-Wert zwischen 2,0 und 3,5. Danach sanken durch Medikamente anfallenden Kosten mit zunehmender Behinderung ab. Die Arzneimittelposten waren bei den RRMS-Patienten am höchsten (4 312 €), darauf folgten die SPMS-Patienten mit 2 200 € und zuletzt diejenigen, die an PPMS litten (1 063 €).

	<i>n</i>	<i>MW ± SD</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Gesamtkohorte	87	3 580 ± 2 618	4 253	0	11 569
Geschlecht					
männlich	30	3 250 ± 2 590	4 379	0	7 146
weiblich	57	3 753 ± 2 639	4 178	0	11 569
EDSS					
0-1,5	26	3 924 ± 1 874	4 596	0	7 069
2,0-3,5	24	4 330 ± 3 027	4 710	0	11 569
4,0-5,5	21	3 385 ± 2 599	3 971	0	7 146
6,0-8,5	16	2 150 ± 2 657	418	0	7 566
Diagnose					
RRMS	59	4 312 ± 2 382	4 692	0	11 569
SPMS	24	2 200 ± 2 504	713	0	7 138
PPMS	4	1 063 ± 2 127	0	0	4 253

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS : Multiple Sklerose, RR : schubförmig remittierend, SP : sekundär progredient, PP : primär progredient, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Tabelle 21: Kosten für verschreibungspflichtige Medikamente pro Quartal

Der entscheidende Anteil (92,06%) der gesamten Medikamentenkosten wurde für die Schubprophylaxe ausgegeben. Diese erhielten Patienten mit schubförmig intermittierender MS (RRMS), um den Verlauf der Krankheit abzumildern und zu verlangsamen. Die einzelnen Präparate sind unter Kapitel 1.2.5.2 beschrieben. Die Kosten pro Quartal sind in Abbildung 10 dargestellt.

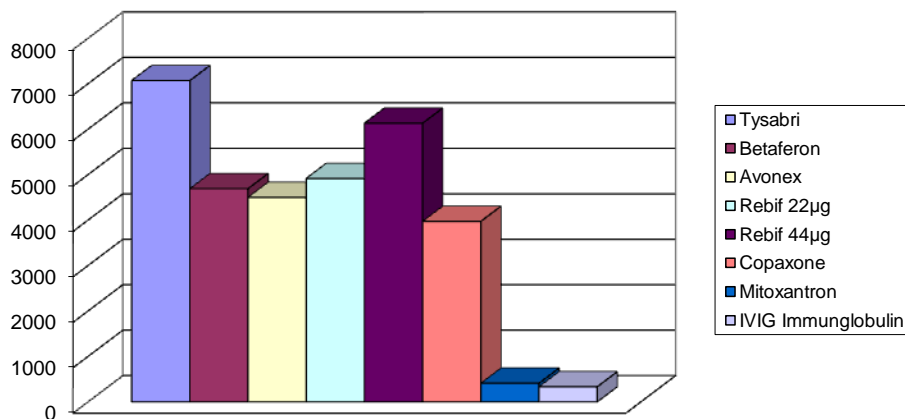


Abbildung 10: Kosten der verschriebenen MS-spezifischen Medikamente pro Quartal

Abbildung 11 zeigt die Verteilung der regelmäßig eingenommenen MS-spezifischen Medikamente im gesamten Patientenkollektiv:

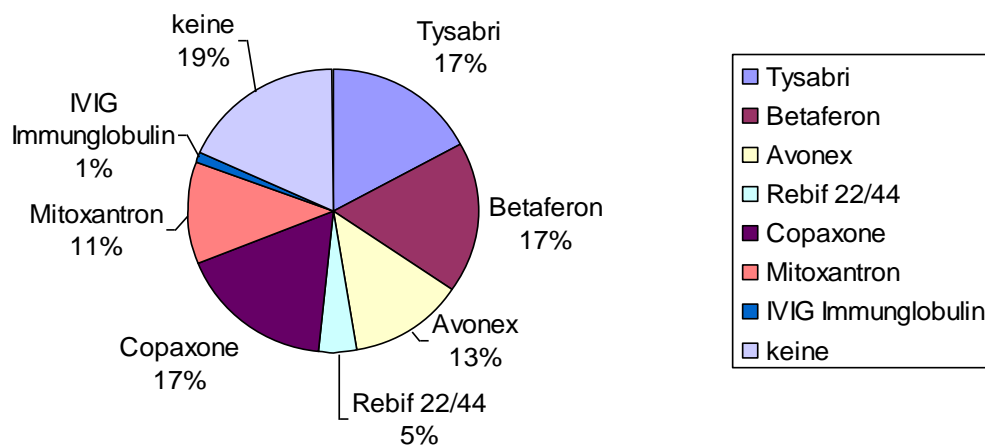


Abbildung 11: Anteil der verschiedenen verschriebenen MS-Medikamente in der Studienpopulation

16 der Befragten erhielten keine Schubprophylaxemedikation. Bei PPMS-Patienten hat sie bisher keine Wirkung gezeigt (Rojas, Romano, Ciapponi, Patrucco, & Cristiano, 2010) und für SPMS-Patienten ist die Studienlage diesbezüglich nicht eindeutig (G. Kobelt, 2006).

Im vorliegenden Patientenkollektiv erhielten 15 von 87 Patienten (17%) im Beobachtungszeitraum Tysabri, welches einen Preis von ca. 2300 € pro Anwendung hat. Die nachfolgende Abbildung 12 zeigt die relativen Kosten der einzelnen Substanzen im Studienkollektiv:

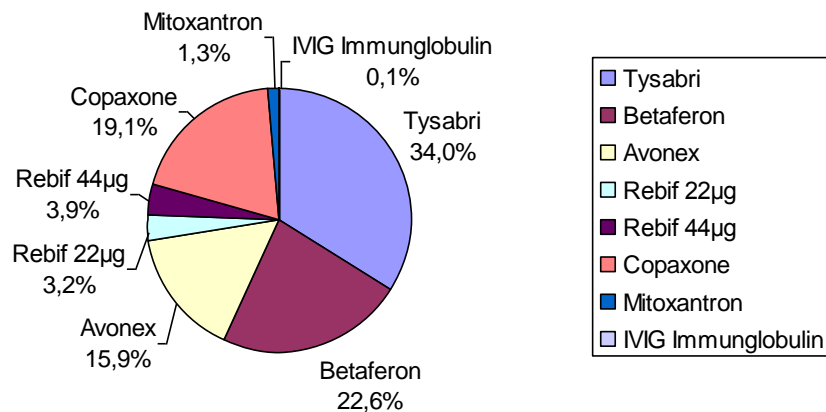


Abbildung 12: Anteil der Kosten für die MS-spezifischen Medikamente in der Studienpopulation

Neben der Schubprophylaxe spielte bei der schubförmig intermittierenden Form der Multiplen Sklerose auch die Hochdosiskortisontherapie zur Behandlung von akuten Schüben eine Rolle. Bei den SPMS-Patienten kam die Mitoxantron-Therapie häufig als Eskalationstherapie zum Einsatz. Zur symptomatischen Therapie bei MS wurden z.B. Medikamente wie PK Merz, Neurontin, Spasmex, Vigil und Magnesium angewandt.

Für Medikamente, die nicht wegen der MS-Erkrankung eingenommen wurden, lagen die durchschnittlichen Ausgaben bei unter 20 € pro Quartal, da der größte Anteil des jungen Patientenkollektivs keine Begleiterkrankungen aufwies.

Für rezeptfreie Medikamente, die aufgrund der MS-Erkrankung genommen wurden, betrugen die Ausgaben im Mittel ca. 18 €. Jedoch nur 22 Personen kauften rezeptfreie Medikamente aufgrund von MS und gaben im Maximalfall bis zu 270 € im Quartal aus.

Ambulante Behandlung

Die Kosten für ambulante Arztbehandlungen betrugen 214 ± 132 €, wovon der Großteil durch Kosten der neuroimmunologischen Ambulanz der Universitätsklinik zustande kamen. Der Pauschalbetrag pro Quartal betrug hierfür 131,22 €. Im Durchschnitt wurden zusätzlich 53 ± 101 € pro Quartal ausgegeben, wenn die Spezialisten der neurologischen Universitätsklinik nicht die einzigen behandelnden Ärzte für die MS-Erkrankung waren.

30 Patienten (34,5%) suchten aufgrund der MS-Erkrankung außerdem einen Allgemeinmediziner auf, vier befanden sich in psychiatrischer oder psychotherapeutischer Behandlung, vier nahmen einen Heilpraktiker in Anspruch, fünf Personen suchten in diesem Quartal einen Augenarzt auf, zwei befanden sich in urologischer und zwei weitere Personen in orthopädischer Behandlung. Zwei Personen wurden radiologisch untersucht, eine Person begab sich zu einem Dermatologen und eine weitere in eine Schmerztherapie. All diese Arztbesuche kosteten im Durchschnitt pro Patient im Quartal 39 €, wobei 50 Personen (57 %) keine Kosten durch weitere Arztbesuche verursachten und das Maximum bei 339 € lag.

Es fanden sich keine großen Unterschiede zwischen den Kosten für ambulante Arztbesuche von Frauen und Männern und zwischen Patienten verschiedener EDSS-Stufen. Dagegen waren die Arztkosten bei SPMS-Patienten am niedrigsten und bei PPMS-Patienten am höchsten (Tabelle 22).

Ambulante Diagnostik

Unter ambulanter Diagnostik wurden in dieser Studie nur MRT-Bilder berücksichtigt, welche zur Diagnose und Verlaufskontrolle der Multiplen Sklerose benötigt werden. Bei 18 Personen wurde im Befragungszeitraum eine Magnetresonanztomographie durchgeführt zum Preis von je 211,50 €. Im Durchschnitt aller Patienten wurde pro Quartal 49 ± 108 € gezahlt.

Stationäre Behandlung und Rehabilitation

Im Beobachtungszeitraum wurden 20 Patienten (23,0%) aufgrund ihrer MS-Erkrankung stationär in ein Krankenhaus aufgenommen, sowie drei Patienten aus anderen Gründen. Der Preis pro Aufenthalt lag zwischen 430 und 14 065 € und betrug im Durchschnitt

3 839 €, abhängig von der Art der Station, der Anzahl der Tage und dem Behandlungsaufwand. Im Mittel lag die Aufenthaltsdauer bei $9,6 \pm 10,3$ Tagen [1- 45]. Die mittlere Verweildauer nach dem DRG-System liegt derzeit bei 8 Tagen.

Umgerechnet auf alle Studienteilnehmer betrugen die mittleren Ausgaben für Krankenhausaufenthalte wegen MS pro Patient 882 ± 270 € und lagen etwas höher ($1\,176 \pm 322$ €), wenn alle Krankenhausaufenthalte berücksichtigt wurden.

Im untersuchten Quartal gaben nur acht Studienteilnehmer (9,2%) einen Rehabilitationsaufenthalt an, daher lagen die Durchschnittskosten mit 349 ± 126 € relativ niedrig.

Ein Aufenthalt in einer stationären Rehabilitationseinrichtung kostete im Mittel 3 797 € und war damit den Kosten eines Krankenhausaufenthaltes vergleichbar, jedoch betrug die mittlere Aufenthaltsdauer in einer Rehabilitationseinrichtung $25,8 \pm 9,8$ [10-42] Tage.

Bei den männlichen Patienten waren sowohl die Krankenhaus- als auch die Rehabilitationskosten höher als bei den weiblichen Patienten (Tabelle 22). Im Allgemeinen lässt sich beobachten, dass sich die Kosten mit steigendem EDSS erhöhten. In der Gruppe der Personen mit einem EDSS von 0-1,5 gab es nur vier Krankenhausaufenthalte, wovon allerdings zwei überdurchschnittlich teuer waren und somit in dieser Gruppe eine Überschätzung vorliegen könnte. Auch bei der Rehabilitation bedeutete zunehmende Behinderung höhere Kosten, jedoch in der Gruppe mit der größten körperlichen Einschränkung EDSS (6,0-8,5) war kein Rehabilitationsbesuch zu verzeichnen.

Therapeutische Anwendungen (Heilmittel)

45 (52%) der Befragten nahmen nicht-ärztliche therapeutische Behandlungen in Anspruch, davon am häufigsten Physiotherapie (35 Patienten). Im Schnitt benötigten die betreffenden Patienten 16 Physiotherapiestunden pro Quartal, welche jeweils 30,68 € kosteten. Die weiteren Therapien bestanden in: Ergotherapie (10 Personen), Massage (9), Psychotherapie (5), Logopädie (3), Akupunktur (1) und Hippotherapie (1). Die mittleren Kosten für alle Heilmittel in den beobachteten drei Monaten betrugen pro Patient 305 ± 49 €. Sie waren bei den Frauen höher und stiegen mit zunehmendem EDSS kontinuierlich an. Die Kosten für SPMS- und PPMS-Patienten lagen über denen der an RRMS erkrankten.

		<i>Ambulante Arztkontakte</i>		<i>Heilmittel</i>		<i>Ambulante Diagnostik</i>		<i>Krankenhaus- aufenthalte</i>		<i>Rehabilitation</i>	
	n	MW \pm SD	Min-Max	MW \pm SD	Min- Max	MW \pm SD	Min-Max	MW \pm SD	Min-Max	MW \pm SD	Min-Max
Gesamt- kohorte	87	214 \pm 132	0-958	305 \pm 461	0-2 302	49 \pm 108	0-667	882 \pm 2 519	0-14 065	349 \pm 1 178	0-6 193
Geschlecht											
männlich	30	224 \pm 127	0-535	224 \pm 331	0-1 343	35 \pm 80	0-212	1 160 \pm 2 955	0-12 026	669 \pm 1 665	0-6 193
weiblich	57	209 \pm 136	19-958	347 \pm 514	0-2 302	56 \pm 120	0-667	737 \pm 2 271	0-14 065	181 \pm 783	0-4 129
EDSS											
0-1,5	26	210 \pm 114	131-523	201 \pm 482	0-2 302	41 \pm 80	0-212	1 020 \pm 3 138	0-14 065	119 \pm 607	0-3 097
2,0-3,5	24	234 \pm 179	131-958	242 \pm 374	0-1 568	90 \pm 157	0-667	591 \pm 1 333	0-4 295	559 \pm 1 581	0-6 193
4,0-5,5	21	201 \pm 75	131-409	363 \pm 425	0-1 343	40 \pm 85	0-212	777 \pm 2 622	0-12 026	660 \pm 1 522	0-5 161
6,0-8,5	16	209 \pm 146	0-535	492 \pm 553	0-2 126	13 \pm 53	0-212	1 235 \pm 2 783	0-10 738	0 \pm 0	0-0
Diagnose											
RRMS	59	224 \pm 140	131-958	243 \pm 432	0-2 302	65 \pm 122	0-667	639 \pm 2 242	0-14 065	490 \pm 1 400	0-6 193
SPMS	24	180 \pm 89	0-342	435 \pm 520	0-2 126	9 \pm 43	0-212	1 629 \pm 3 189	0-12 026	61 \pm 301	0-1 475
PPMS	4	279 \pm 208	38-535	437 \pm 414	0-926	53 \pm 106	0-212	0 \pm 0	0-0	0 \pm 0	0-0

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS : Multiple Sklerose, RR: schubförmig remittierend, SP : sekundär progredient, PP : primär progredient, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum

Tabelle 22: Direkte medizinische Kosten pro Quartal in der untersuchten Patientengruppe stratifiziert nach verschiedenen Kostenparametern

Hilfsmittel

Im dreimonatigen Beobachtungszeitraum benötigten 10 MS-Patienten Hilfsmittel. Daraus ergaben sich durchschnittliche Ausgaben von 202 ± 124 €. Am häufigsten wurden Gehstützen benötigt, insgesamt von sechs Patienten. Relevante Kosten entstanden jedoch durch die Anschaffung von Rollatoren (2) und Rollstühlen (3) sowie eines Badlifters. Die Kosten für Hilfsmittel waren für Männer und Frauen gleich hoch und stiegen erheblich ab einem EDSS-Wert von 4,0. Die meisten Hilfsmittel wurden in der Gruppe der RRMS-Patienten angeschafft (Tabelle 23).

Transportkosten

Die Transportkosten setzten sich zusammen aus Fahrten mit dem eigenen Auto oder öffentlichen Verkehrsmitteln zum Krankenhaus und zu Rehabilitationsaufenthalten. Fahrten zu den ambulanten Terminen in der MS-Ambulanz wurden von den Teilnehmern häufig nicht unter Transportkosten angegeben. Daher ist anzunehmen, dass der errechnete Wert wohl eine Unterschätzung der tatsächlichen Transportkosten darstellt. Durchschnittlich wurden pro Patient im Beobachtungszeitraum 13 ± 36 € für den Transport ausgegeben.

Pflegegeld

Nur wenige Personen der Stichprobe waren pflegebedürftig, d.h. gehörten einer Pflegestufe an. Daher lagen die durchschnittliche Kosten hier bei 22 ± 111 € pro Quartal. Pflegegeld betraf Personen erst ab einem EDSS-Wert von 6,0 sowie nur Personen mit SPMS oder PPMS.

		<i>Hilfsmittel</i>		<i>Transportkosten</i>		<i>Pflegegeld</i>	
	n	MW \pm SD	Min-max	MW \pm SD	Min-max	MW \pm SD	Min-max
Gesamtkohorte	87	202 \pm 1 158	0-8 918	13 \pm 36	0-240	22 \pm 111	0-665
Geschlecht							
männlich	30	201 \pm 1 048	0-5746	19 \pm 53	0-240	14 \pm 75	0-410
weiblich	57	202 \pm 1 220	0-8 918	10 \pm 23	0-150	27 \pm 126	0-665
EDSS							
0-1,5	26	1 \pm 4	0-18	4 \pm 10	0-45	0 \pm 0	0-0
2,0-3,5	24	5 \pm 20	0-100	25 \pm 56	0-240	0 \pm 0	0-0
4,0-5,5	21	434 \pm 1 944	0-8 918	15 \pm 39	0-165	0 \pm 0	0-0
6,0-8,5	16	520 \pm 1 525	0-5746	5 \pm 11	0-36	122 \pm 239	0-665
Diagnose							
RRMS	59	296 \pm 1 399	0-8 918	10 \pm 33	0-240	0 \pm 0	0-0
SPMS	24	4 \pm 11	0-46	21 \pm 46	0-1 650	53 \pm 159	0-665
PPMS	4	0 \pm 0	0-0	3 \pm 5	0-10	166 \pm 333	0-665

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS : Multiple Sklerose, RR : schubförmig remittierend, SP : sekundär progredient, PP : primär progredient, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum

Tabelle 23: Direkte nicht-medizinische Kosten pro Quartal in €

Sonstige Kosten

Drei Patienten gaben an, aufgrund ihrer Erkrankung eine Haushaltshilfe finanzieren zu müssen, die sie monatlich zwischen 120 und 250 € kostete.

4.3.3 GKV/PKV vs. Zuzahlungen

Die bisherige Betrachtung der Kosten erfolgte aus gesellschaftlicher Perspektive. Der folgende Abschnitt unterscheidet zwischen Kosten, die von den Krankenkassen getragen wurden und Kosten, für die die gesetzlich versicherte Patienten (n=78) selbst aufkommen mussten.

	GKV-Zahlungen in €		Patienten-Zuzahlung in €		Patientenanteil
	MW ± SD	Min-Max	MW ± SD	Min-Max	
gesamt			75 ± 111	0-602	
Medikamente	3 569 ± 2 616	0-11 539	11 ± 10	0-40	0,3 %
Krankenhaus	867 ± 2 471	0-13 785	15 ± 52	0-280	1,7 %
Rehabilitation	349 ± 1 178	0-5 913	16 ± 60	0-280	4,6 %
amb. Arztbesuche	206 ± 133	0-948	8 ± 5	0-30	3,7 %
Heilmittel	281 ± 445	0-2 302	24 ± 52	0-360	7,9 %
Hilfsmittel	201 ± 1 157	0-8 908	0,60 ± 2	0-10	0,3 %
Transport			13 ± 36	0-240	100 %
rezeptfreie Med.			18 ± 46	0-270	100 %
Sonstiges			23 ± 107	0-750	100 %

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung,
Min: Minimum, Max: Maximum

Tabelle 24: Kosten der Krankenkassen und Eigenzahlung der Patienten im Vergleich

Im Durchschnitt musste ein GKV-MS-Patient unserer Studiengruppe 75 ± 111 € der direkten Kosten mit eigenen Mitteln bezahlen (Tabelle 24). Zusätzlich entstanden ihm durch die Erkrankung Kosten in Höhe von durchschnittlich 54 € für Transporte, rezeptfreie Medikamente und Ausgaben für Haushaltshilfen oder alternative Behandlungen. Während die Krankenkassen die Kosten für verschriebene Medikamente und Hilfsmittel größtenteils übernahmen, da die Zuzahlungshöchstgrenze bei 10 € pro Packung lagen, mussten die Patienten für stationäre Behandlung sowie für Physiotherapie und andere

Heilmittel beachtliche Summen selbst bezahlen (siehe Kapitel Patienten und Methoden).

4.3.4 Indirekte Kosten

Die indirekten Kosten stellen den Verlust an Arbeitszeit bzw. den Produktivitätsverlust dar und machen 43,5 % der Gesamtkosten aus. Sie sind somit ein ganz erheblicher Kostenfaktor bei der Multiplen Sklerose. Der größte Anteil wurde durch die Frühberentung verursacht, die die Patienten auch schon in jungen Jahren betreffen können.

Insgesamt betrugen die indirekten Kosten pro Patient und Quartal $4\,341 \pm 3\,926$ €. Die weiteren Angaben beziehen sich, wie auch die meisten vorangegangenen, auf den Durchschnittswert aller Befragten, die Prozentangaben auf den Anteil an den indirekten Kosten.

Bei den arbeitenden Studienteilnehmern entstanden $467 \pm 1\,509$ € Verlust durch Fehltage am Arbeitsplatz (10,8% der indirekten Kosten). Weitere 160 ± 699 € (3,7%) kamen durch Stundenreduzierung der Wochenarbeitszeit zustande.

Der Langzeitarbeitsverlust betrug insgesamt $3\,715 \pm 4\,145$ €. Von diesen 85,6% der indirekten Kosten waren 65,8% durch Frühberentungen, 6,6% durch Arbeitslosigkeit und 28,5% durch Arbeitsunfähigkeit wegen Multipler Sklerose bedingt.

Der Anteil der berenteten MS-Betroffenen stand in starkem Zusammenhang mit dem Grad der Beeinträchtigung, gemessen als EDSS-Wert (Abbildung 13).

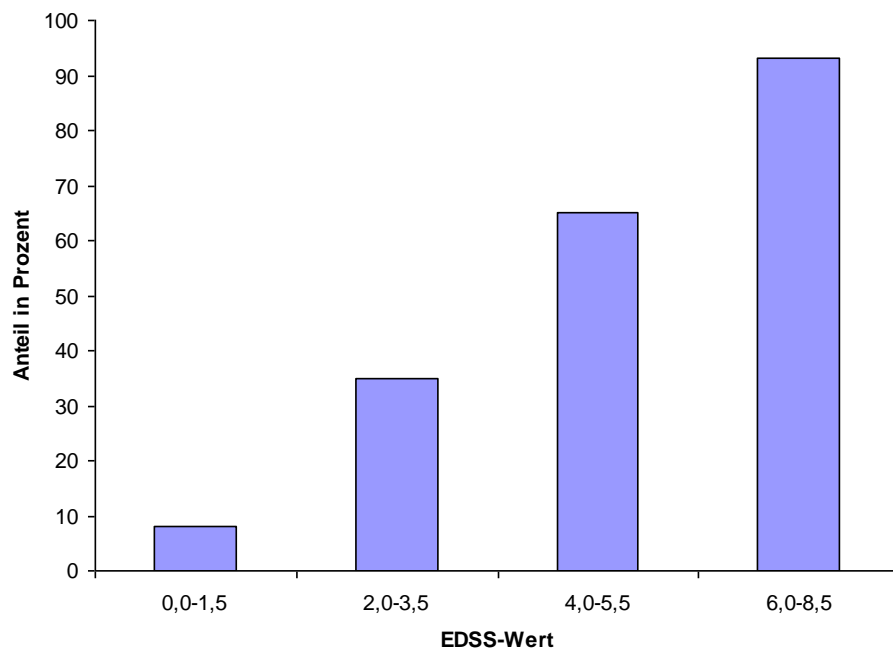


Abbildung 13: Anteil der Fröhrentner bezogen auf den EDSS-Wert

Während die indirekten Kosten also mit steigendem EDSS-Wert zunahmen, galt dies nicht in gleichem Maße für die direkten Kosten. Hier liess sich in der vorliegenden Studie sogar eine Abnahme der Kosten beobachten (Abb. 14).

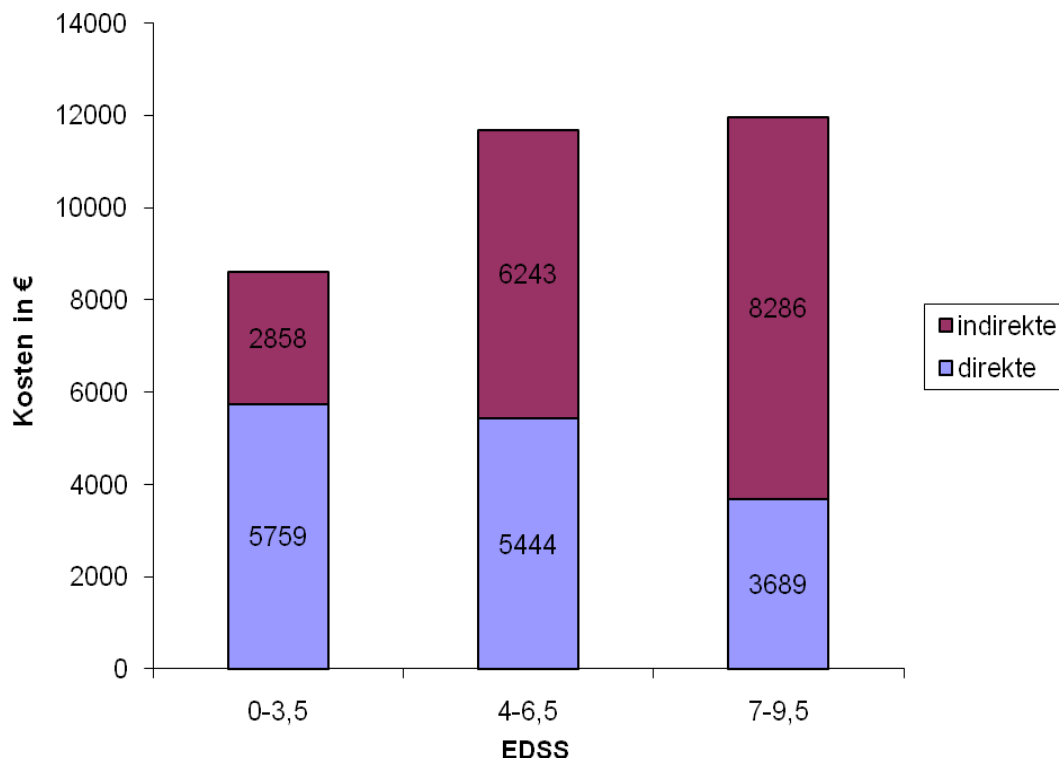


Abbildung 14: Korrelation zwischen direkten und indirekten Kosten und dem EDSS-Wert

Analysiert man die Krankheitskosten im Bezug auf die verschiedenen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (Abb. 15), so beobachtet man bei der schubförmigen MS (RRMS), von der in unserer Studie 59 Patienten (76,8%) betroffen waren, einen hohen Anteil direkter Kosten, während bei der selten vorkommenden primär progredienten MS (PPMS) der Anteil indirekter Kosten überwog. Bei der sekundär progredienten MS (SPMS) betrug der Anteil direkter Kosten an den Gesamtkosten 43,5%, bei der RRMS dagegen 64,6% und bei der PPMS nur 17,9%.

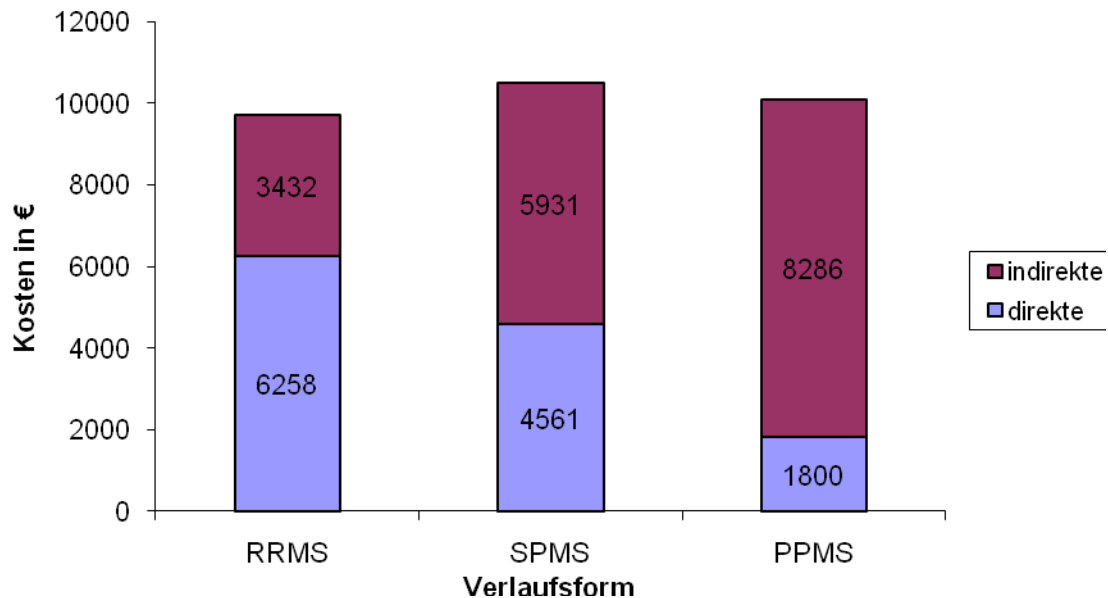


Abbildung 15: Korrelation zwischen direkten und indirekten Kosten und Verlaufsform

4.4 Gesundheitsbedingte Lebensqualität

Zur Beurteilung der gesundheitsbedingten Lebensqualität wurden die Instrumente EuroQoL (EQ-5D und EQ VAS) und der FAMS (Functional Assessment of Multiple Sclerosis) eingesetzt. Der EuroQoL erfasst den allgemeinen Gesundheitsstatus. Die damit gemessene Lebensqualität kann mit derjenigen der Allgemeinbevölkerung oder mit der Lebensqualität von Patienten mit anderen Erkrankungen verglichen werden.

Der FAMS analysiert die spezifischen Gesundheits- und Lebensqualitätsprobleme von MS-Patienten und gibt Aufschluss über das Gewicht einzelner Teilbereiche auf das Wohlbefinden der Studienteilnehmer.

4.4.1 EuroQoL (EQ-5D und EQ VAS)

Den aus fünf Fragen bestehenden Bogen füllten alle Teilnehmer vollständig aus:

	Keine Probleme	Einige Probleme	Starke Probleme
Mobilität	35	52	0
Selbstversorgung	72	14	1
Alltag	25	57	5
Körperliche Beschwerden	27	56	4
Niedergeschlagenheit	38	47	2

Tabelle 25: Ergebnisse des EQ-5D, Anzahlen der jeweiligen Antworten

Er liefert einen Index-Wert mit kontinuierlicher Skala von Minuswerten bis +1 (EuroQuol Group, 1990).

Die univariate Analyse (Tabelle 26, vollständige Tabelle siehe Anhang) ergab, dass der Gesundheitsstatus gemessen mit dem EQ-5D signifikant korrelierte mit: Alter, EDSS-Wert, Krankheitsdauer, Verlaufsform (RRMS hatte die besten Werte und SPMS die schlechtesten), Zahl der Arztbesuche, Begleiterkrankungen, BDI II-Wert (Depression), MFIS (Fatigue) und FAMS (MS-spezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität). Nicht signifikant waren dagegen der Zusammenhang zwischen EQ-5D und Geschlecht, Alter bei Diagnose, Einkommen und Familienstatus. Das Merkmal Schulabschluss verfehlte knapp die Signifikanzgrenze von $p < 0,05$.

Ein ähnliches Resultat zeigte sich bei der visuellen Analogskala (EQ VAS), die von 82 Personen (94,3%) ausgefüllt wurde. Hier korrelierte allerdings das Einkommen signifikant mit dem EQ VAS-Wert, der Schulabschluss und die Anzahl der Arztbesuche hingegen nicht. Die gesamte Analyse des EQ VAS befindet sich ebenfalls als Tabelle im Anhang.

	EQ-5D Index-Wert				p
	N (%)	MW	SD	Median (Min- Max)	
Total	87 (100%)	0,79	0,19	0,81 (0,18-1,00)	
Geschlecht					
männlich	30 (34,5 %)	0,78	0,21	0,85 (0,18-1,00)	p=0,92
weiblich	57 (65,5%)	0,80	0,18	0,81 (0,18-1,00)	
Alter					
< 30 J.	15 (17,2%)	0,92	0,09	0,89 (0,79-1,00)	p<0,01
30-39 J.	23 (26,4%)	0,85	1,66	0,89 (0,18-1,00)	
40-49 J.	28 (32,2%)	0,75	0,22	0,79 (0,18-1,00)	
50-59 J.	17 (19,5%)	0,71	0,20	0,79 (0,26-0,90)	
>= 60 J.	4 (4,6%)	0,70	0,15	0,74 (0,49-0,81)	
Verlaufsform					
RRMS	59 (67,8%)	0,84	0,15	0,89 (0,18-1,00)	p<0,01
SPMS	24 (27,6%)	0,67	0,24	0,79 (0,18-1,00)	
PPMS	4 (4,6%)	0,79	0,08	0,79 (0,70-0,90)	
EDSS					
0-1,5	26 (29,9%)	0,89	0,11	0,89 (0,50-1,00)	p<0,01
2,0-3,5	24 (27,6%)	0,84	0,10	0,89 (0,50-1,00)	
4,0-5,5	21 (24,1%)	0,76	0,21	0,79 (0,18-1,00)	
6,0-8,5	16 (18,4%)	0,62	0,25	0,70 (0,18-0,90)	
EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS: Multiple Sklerose, RR: schubförmig remittierend, SP: sekundär progredient, PP: primär progredient, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum					

Tabelle 26: EQ-5D Ergebnisse der univariaten Analyse

Der mittlere EQ-5D Index-Wert in der vorliegenden Studie belief sich auf $0,79 \pm 0,19$. (König et al., 2005). Aus Abbildung 14 geht hervor, dass sich fast 60% der Studienteilnehmer beim Gehen beeinträchtigt fühlten. Mit steigendem Alter nahm dieser Anteil immer mehr zu. Bei den 55-64 jährigen lag er bei 90% und betrug bei den

Frauen dieser Altersgruppe sogar 100%. In den Dimensionen „für sich selbst sorgen“ und „Alltagstätigkeiten“ nahmen die Beschwerden ebenfalls mit steigendem Alter zu. In der Dimension „Schmerzen oder körperlichen Beschwerden“ fand sich in der Altersgruppe der 35-44 jährigen der größte Anteil der Betroffenen.

Der Anteil der von "Angst oder Niedergeschlagenheit" betroffenen Personen in der Altersgruppe der 25-34 jährigen war mit 44,4% schon relativ hoch und stieg bei den 35-44 jährigen auf fast 60%. Der höchste Anteil der unter Angst und Depression Leidenden befand sich mit 63% bei den 45-54 jährigen, danach nahm die Depressionsrate wieder ab. In fast allen Altersgruppen waren Frauen stärker von Ängsten betroffen als Männer. Der hohe Anteil in dieser Dimension zeigt, dass sich MS-Patienten durch Depressionen und Ängste häufig eingeschränkt fühlen. Jedoch nicht bei allen, die Ängste und Niedergeschlagenheit bejahten, lag eine nach den Ergebnissen des BDI-II eine klinisch manifeste Depression vor.

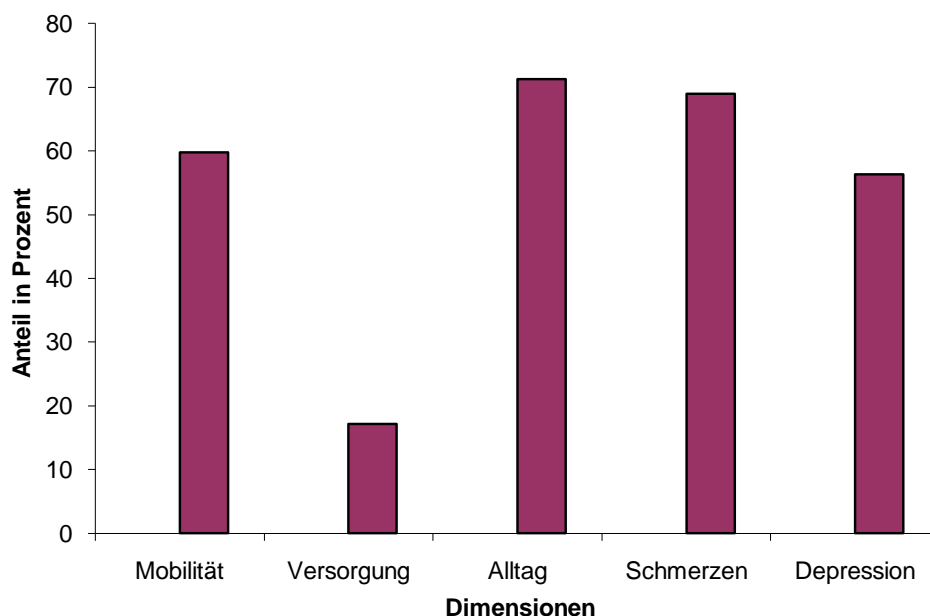


Abbildung 16: Anteil der MS-Patienten der vorliegenden Studie mit Problemen in den EQ-5D-Dimensionen

Auch die EQ VAS-Werte spiegelten die deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität in der MS-Population wider. Der Mittelwert betrug $61,72 \pm 20,09$.

4.4.2 FAMS

Der Functional Assessment of Multiple Sclerosis Fragebogen besitzt eine Skala von 0-176. Er wurde von 79 Studienteilnehmern (93%) vollständig beantwortet. Der Durchschnittswert betrug für die männlichen ebenso wie für die weiblichen Teilnehmer 109 Punkte. Als Median betrachtet erreichten die Männer mit 114 eine etwas bessere Lebensqualität als die Frauen mit 107 Punkten.

	<i>N (%)</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>Median (Min-Max)</i>	<i>p</i>
Total	79 (100%)	109,67	29,97	110 (28-166)	
Geschlecht					p=0,89
männlich	27 (34,2%)	109,37	27,72	114 (50-166)	
weiblich	52 (65,8%)	109,83	31,34	107 (28-156)	
Alter					p=0,01
< 30 J.	14 (17,7%)	130,21	26,66	142,5 (76-157)	
30-39 J.	21 (26,6%)	117,81	30,72	124 (63-166)	
40-49 J.	26 (32,9%)	96,54	29,50	94 (28-146)	
50-59 J.	15 (19,0%)	105,20	22,74	99 (71-140)	
>= 60 J.	3 (3,8%)	93,00	5,57	92 (88-99)	
Verlaufsform					p=0,40
RRMS	55 (69,6%)	112,20	32,35	114 (28-166)	
SPMS	21 (26,6%)	104,91	23,13	99 (71-146)	
PPMS	3 (3,8)	96,67	27,54	95 (70-125)	
EDSS					p=0,015
0-1,5	24 (30,4%)	125,21	29,20	134,5 (63-166)	
2,0-3,5	24 (30,4%)	104,71	27,99	104,5 (56-154)	
4,0-5,5	17 (21,5%)	105,29	33,00	110 (28-156)	
6,0-8,5	14 (17,7%)	96,86	21,50	93,5 (70-138)	

EDSS: Expanded Disability Status Scale, MS : Multiple Sklerose, RR: schubförmig remittierend, SP : sekundär progredient, PP : primär progredient, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum

Tabelle 27: FAMS, Ergebnisse der univariaten Analyse

Während der Gesamtscore des FAMS mit dem Alter, dem Alter bei Diagnose, der Krankheitsdauer, dem Grad der Behinderung (gemessen als EDSS-Wert), der Depression (BDI-II), Fatigue (MFIS) und der allgemeinen Lebensqualität (EQ-5D und EQ VAS) signifikant korrelierte, ergab sich keine signifikante positive Korrelation beim Zusammenhang zwischen FAMS-Gesamtscore und Geschlecht, Verlaufsform der MS, Familienstatus, Zahl der Arztbesuche, Begleiterkrankungen, Einkommen und Schulabschluss (Tabelle 27, gesamte Tabelle siehe Anhang).

	Gesamt FAMS	Mobilität	Symptome	Seelisches Wohlbefinden	Allg. Zufriedenh.	Denken und Müdigkeit	Verhältnis zu Freunden u. Familie
Geschlecht	0,889	0,996	0,039	0,833	0,250	0,236	0,015
Alter	0,007	<0,01	0,080	0,066	0,034	0,035	0,204
Verlaufsform	0,401	<0,01	0,224	0,646	0,666	0,914	0,966
Krankheitsdauer	0,024	<0,01	0,206	0,036	0,296	0,230	0,155
Krankheitsbeginn	0,021	<0,01	0,299	0,071	<0,01	0,081	0,075
Arztbesuche	0,068	0,017	0,229	0,159	0,105	0,102	0,212
EDSS	0,015	<0,01	0,253	0,094	0,254	0,019	0,178
Familienstatus	0,847	0,229	0,618	0,678	0,283	0,481	0,382
BDI II	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Begleiterkrank.	0,153	<0,01	0,031	0,310	0,288	0,661	0,677
Bruttoeinkommen	0,341	0,053	0,169	0,114	0,251	0,204	0,969
Schulabschluss	0,084	0,095	0,148	0,140	0,391	0,042	0,762
MFIS	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
EQ-5D index	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,016	0,518
EQ VAS	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,240

Abk.: FAMS: Functional Assessment of Multiple Sclerosis, EDSS: Expanded Disability Status Scale, BDI II: Beck's Depression Inventory II, MFIS: Modified Fatigue Impact Scale, EQ-5D: European Quality of life 5 Dimensions, EQ VAS: European Quality of life Visual Analogue Scale

Tabelle 28: Signifikante Korrelationen (fett) des FAMS und seiner Subskalen, dargestellt als *p*-Werte

Tabelle 28 gibt im Detail Auskunft darüber, wie bestimmte Eigenschaften des Patientenkollektivs mit den jeweiligen Subskalen korrelieren. Dabei fällt auf, dass nur der BDI-II und die MFIS mit allen sieben Subskalen des FAMS signifikant korrelierten. Der EQ-5D und der EQ VAS korrelierten ebenfalls mit allen Subskalen außer dem Aspekt Verhältnis zur Familie/soziales Wohlbefinden. Dagegen hat der EDSS statistisch gesehen nur Einfluss auf die Mobilität und auf den Bereich Denken und Müdigkeit. Das Alter korrelierte ebenfalls signifikant mit diesen beiden Subskalen und zusätzlich mit der allgemeinen Zufriedenheit. Für das Geschlecht fand sich nur in den Subskalen Symptome und Familie/soziales Wohlbefinden ein statistisch signifikanter Unterschied, wobei die Männer ihre Symptome als weniger gravierend beurteilten und die Frauen das Verhältnis zu Familie und Freunden als besser empfanden.

Die Verlaufsform hatte nur einen Einfluss auf die Mobilität, wobei die von SPMS betroffenen ihre Lebensqualität in diesem Punkt als wesentlich schlechter beurteilten im Vergleich zu den RRMS-Patienten. Die meisten Probleme mit der Mobilität hatten nach dem FAMS die Patienten mit PPMS.

Neben dem EDSS hatte auch der Schulabschluss einen Einfluss auf die Kognition und die Müdigkeit. Dabei hatten ein niedriger EDSS-Wert (geringe Behinderung) und eine höhere Schulbildung einen positiven Einfluss.

Weiterhin waren die Befragten allgemein zufriedener, wenn die Diagnose in früherem Lebensalter (<30. Lebensjahr) gestellt wurde, das seelische Wohlbefinden war besser bei einer Krankheitsdauer von unter zehn Jahren im Vergleich zu einer schon länger andauernden MS-Erkrankung.

4.5 Zusammenhang zwischen Kosten und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Um herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Kosten und Lebensqualitätsparametern besteht, wurden diese miteinander anhand univariater Analysen korreliert.

Wie in Abbildung 17 und 18 ersichtlich, stiegen die Kosten mit einer Verschlechterung des Gesundheitsstatus an. Dabei ist der Anstieg bei den indirekten Kosten höher, weil

die Fähigkeit einer regelmäßigen Beschäftigung nachzugehen eng mit dem Gesundheitszustand verknüpft war. Noch deutlicher war die Korrelation mit dem EQ VAS, der ja eine sehr subjektive Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes darstellt. Man kann daraus schließen, dass Personen, die wegen ihrer MS-Erkrankung nicht mehr arbeiten können, einen verminderten Gesundheitsstatus besitzen.

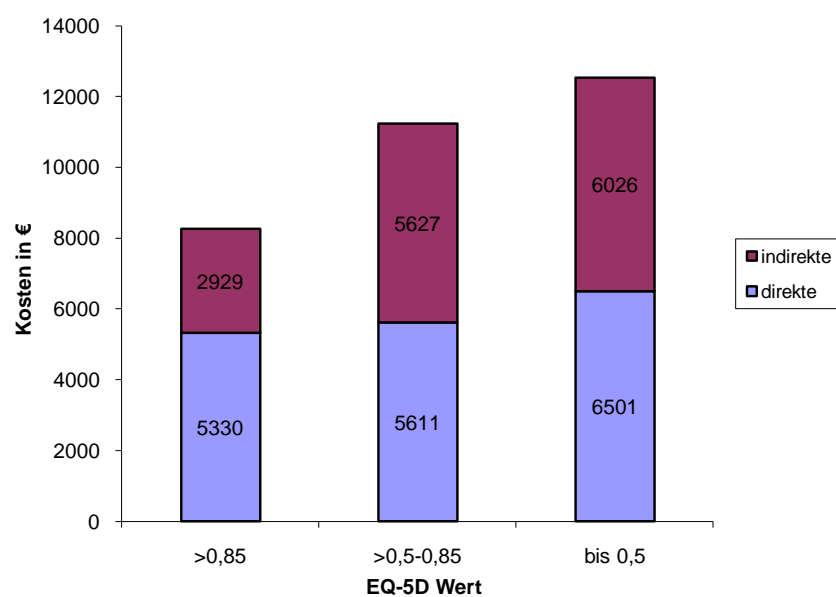


Abbildung 17: Univariate Korrelation zwischen direkten und indirekten Kosten mit dem EQ-5D Index Score

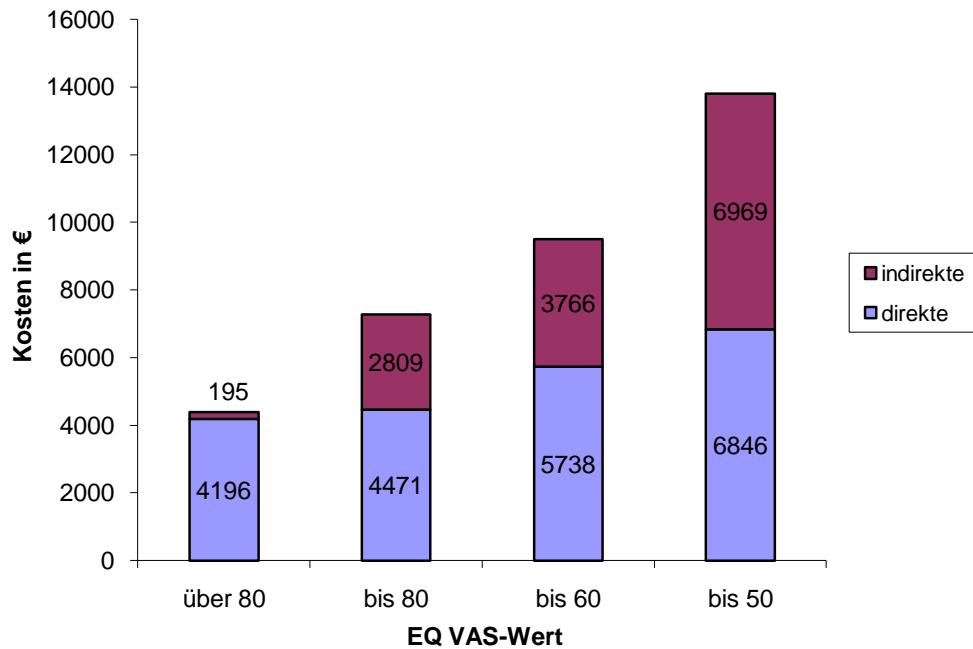


Abbildung 18: Univariate Korrelation zwischen direkten und indirekten Kosten mit dem EQ VAS

Bei höhergradiger Depression entstanden auch höhere Kosten, jedoch ließ sich kein linearer Zusammenhang erkennen (Abbildung 19).

Dagegen sagt die Schwere der Fatigue, gemessen mit dem MFIS, die Höhe der entstehenden Kosten besser voraus (Abbildung 20).

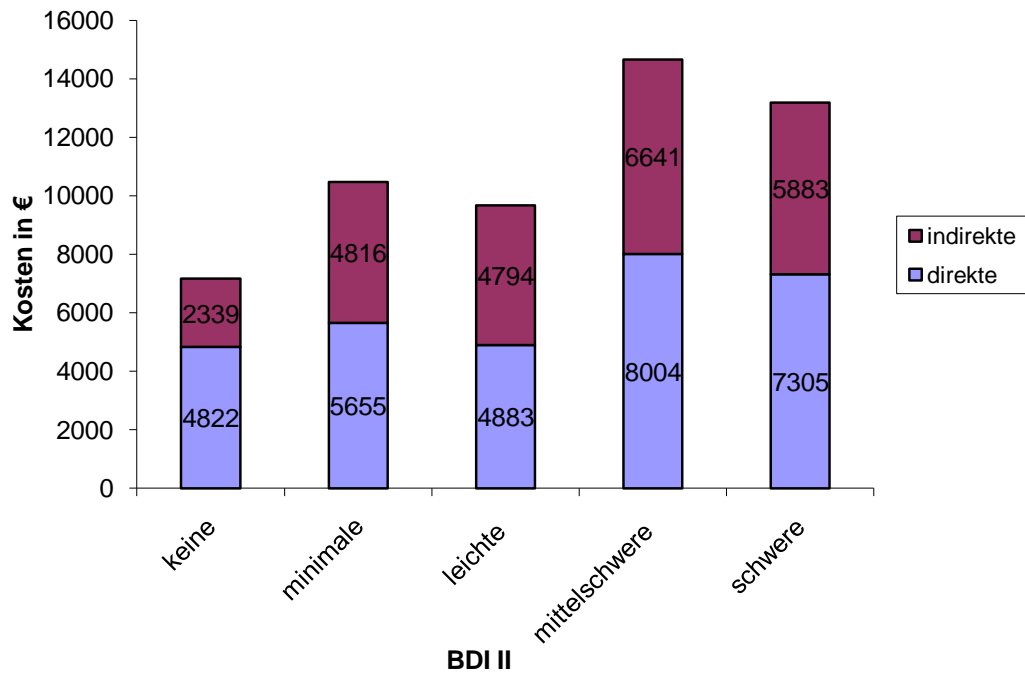


Abbildung 19: Univariate Korrelation zwischen direkten und indirekten Kosten mit dem Grad der Depression

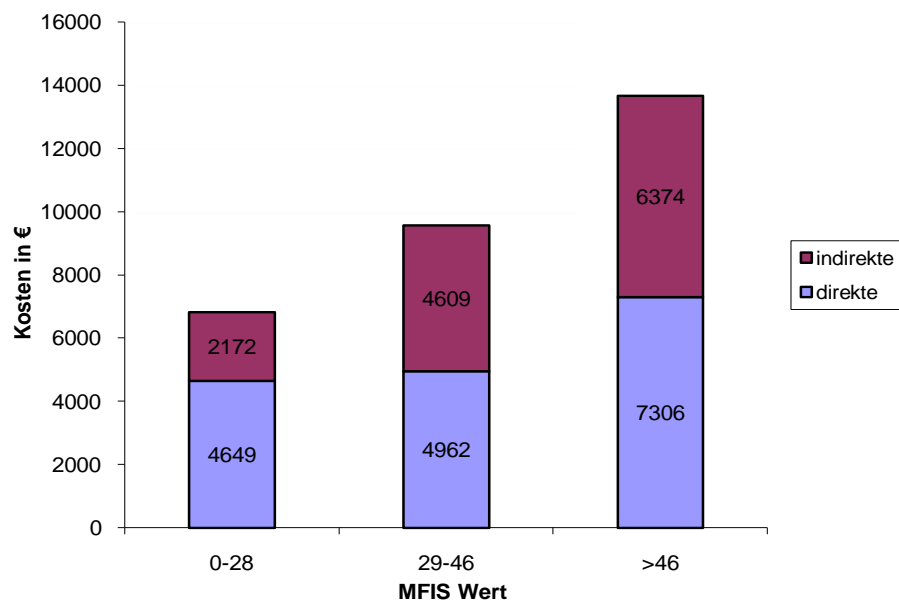


Abbildung 20: Univariate Korrelation zwischen direkten und indirekten Kosten mit dem Grad der Fatigue

V. Diskussion

Ziel dieser Studie war die Erfassung der durchschnittlichen Krankheitskosten von MS-Patienten in Deutschland. Pro Jahr und Patient ergaben sich Gesamtkosten von 39 900 €. Verglichen mit anderen neurologischen Erkrankungen ist die Multiple Sklerose kostenintensiv. Hinzu kommt die lange Krankheitsdauer, da MS, im Gegensatz zu den vielen anderen neurologischen Erkrankungen, seinen Ausgangspunkt vorwiegend im frühen Erwachsenenalter nimmt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben, um zu zeigen, in welchem Maße und in welchen Bereichen des Lebens sich die Studienteilnehmer durch die MS-Erkrankung eingeschränkt fühlten.

Im folgenden Kapitel werden die Untersuchungsergebnisse vor allem im Bezug auf Krankheitskosten und Lebensqualität ausführlich interpretiert und in den aktuellen Forschungskontext gebracht. Außerdem werden methodische Aspekte der Studie sowie die Stichprobenauswahl kritisch diskutiert und schließlich ein Ausblick für weitere Forschung gegeben.

5.1 Ergebnisinterpretation und Hypothesen

Die errechneten durchschnittlichen Gesamtkosten stimmen gut mit anderen unter ähnlichen Bedingungen durchgeführten Studien überein (Ganzinger et al., 2004; Kobelt, Berg, Lindgren, Elias, et al., 2006).

Die 1. Hypothese lautete: Mit zunehmender Schwere der Erkrankung kommt es zu einem Anstieg der Kosten. Sie kann in der Studie im Bezug auf die Gesamtkosten bestätigt werden, allerdings weniger deutlich als es in vorangegangenen Studien der Fall war (Kobelt, Berg, Lindgren, Elias, et al., 2006; Murphy et al., 1998). Der Anstieg der Gesamtkosten von mittelschwer zu schwer betroffenen Patienten ist nur gering ausgeprägt. Die Gesamtkosten für die am schwersten Betroffenen sinken in der vorliegenden Studie sogar leicht.

In der Studie von Ganzinger et al., die eine repräsentative Stichprobe aus ganz Österreich umfasste, (Ganzinger et al., 2004) waren die durchschnittlichen Kosten bei

einem EDSS-Wert von bis zu 2,5 12 990 €, von 3,0-6,0 36 613 € und ab 6,5 69554 €. Ähnliches lässt sich auch in der vorliegenden Studie beobachten. Hier ergaben sich für Patienten mit einem EDSS von 0-1,5 Jahresdurchschnittskosten von $30\,488 \pm 22\,660$ €, für einen EDSS von 2,0-3,5 $39\,312 \pm 22\,080$, EDSS 4,0-5,5 $48\,084 \pm 21\,176$ und für Patienten mit einem EDSS von 6,0-8,5 $45\,324 \pm 22\,028$.

Differenziert man zwischen indirekten und direkten Kosten, steigen die indirekten Kosten hypothesenkonform fast linear zu der Krankheitsausprägung an. Dies konnte in allen europäischen Ländern gefunden werden (Kobelt, Berg, Lindgren, Fredrikson, & Jonsson, 2006). Bei den direkten Kosten ist dagegen in der vorliegenden Studie mit zunehmender Krankheitsschwere eine Abnahme der Ausgaben zu verzeichnen.

Die Medikamentenkosten betrugen in der vorliegenden Studie 64% aller direkten Kosten und machen mehr als ein Drittel (36%) der Gesamtkosten aus. Betrachtet man sämtliche Krankheitskostenstudien zur MS im chronologischen Verlauf, stellt man einen kontinuierlich steigenden Arzneimittelanteil fest. In den frühen 1990er Jahren lagen die Medikamentenkosten bei 1-3% der direkten Kosten und Ende der 1990er bei 5-10% (G. Kobelt, 2006). Hauptursache für diesen Anstieg sind die so genannten *disease modifying drugs* (DMD), die in diesem Zeitraum zur Therapie von MS neu zugelassen wurden: Betaferon 11/95, Avonex 3/97 und Rebif 5/98 (europäische Zulassung). Sie werden überwiegend beim schubförmigen Verlauf (RRMS) eingesetzt. Grima kommentiert im Jahr 2000 seine in Kanada durchgeführte Krankheitskostenstudie wie folgt (Grima et al., 2000):

“Drug costs were a minor cost component at all EDSS levels, however patients taking interferon beta-1b (estimated as <5% of clinic population at time of study) were excluded. Inclusion of interferon beta-1b and other newer medications currently available would have increased drug costs substantially.”

In einer aktuellen deutschen Studie aus dem Jahr 2006 verursachten Medikamente 61% der direkten medizinischen Kosten, davon 88% durch DMDs (Kobelt, Berg, Lindgren, Elias, et al., 2006). Nicht nur die neuen Medikamente trugen zu diesen Ergebnissen bei, sondern auch die neu überarbeiteten Diagnosekriterien und die Erkenntnis, dass eine

möglichst frühe MS-Therapie sinnvoll ist (Sommer, 2006), erweiterten sprunghaft den Kreis der Therapiebedürftigen (G. Kobelt, 2006).

Die vorliegende Studie berücksichtigte als erste Studie auch das neueste zugelassene Medikament Tysabri (europäische Zulassung im Juni 2006), dessen Kosten die der bisher erwähnten Medikamente noch übersteigt. Es konnte eine gesteigerte Wirksamkeit (Hutchinson, 2007; Hutchinson et al., 2009) und eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit dem EuroQuol und dem SF-36 gezeigt werden (R. A. Rudick et al., 2007). Da Tysabri im Beobachtungszeitraum noch relativ neu war, ist eine steigende Verschreibungshäufigkeit in Zukunft zu erwarten.

Die Medikamentenkosten sind bei PPMS-Patienten sehr viel niedriger, da die DMDs hier keinen Effekt zeigten und auch sonst noch keine wirksame Therapie bekannt ist. Bei der sekundär progredienten Form (durchschnittlich höhere EDSS-Werte) konnte die Wirkung von DMDs nur in einer von vier Studien belegt werden, sodass von den Interferonen nur Betaferon für SPMS-Patienten zugelassen ist. Die RRMS-Patienten, die im Durchschnitt die geringste Behinderung (=niedrige EDSS-Werte) aufweisen, sind die Hauptzielgruppe der teuren immunmodulatorischen Therapie. Weil die direkten Kosten überwiegend durch die Medikamentenkosten bestimmt werden, sind sie bei den im Mittel stärker betroffenen SPMS- und PPMS-Patienten geringer, obwohl die übrigen direkten Kosten zunehmen. Bei den indirekten Kosten kommt es umgekehrt zu den höchsten Kosten bei der PPMS, worauf SPMS und RRMS absteigend folgen. Die Abbildung 21 verdeutlicht die oben dargestellten Zusammenhänge zwischen Krankheitsschwere und Kosten.

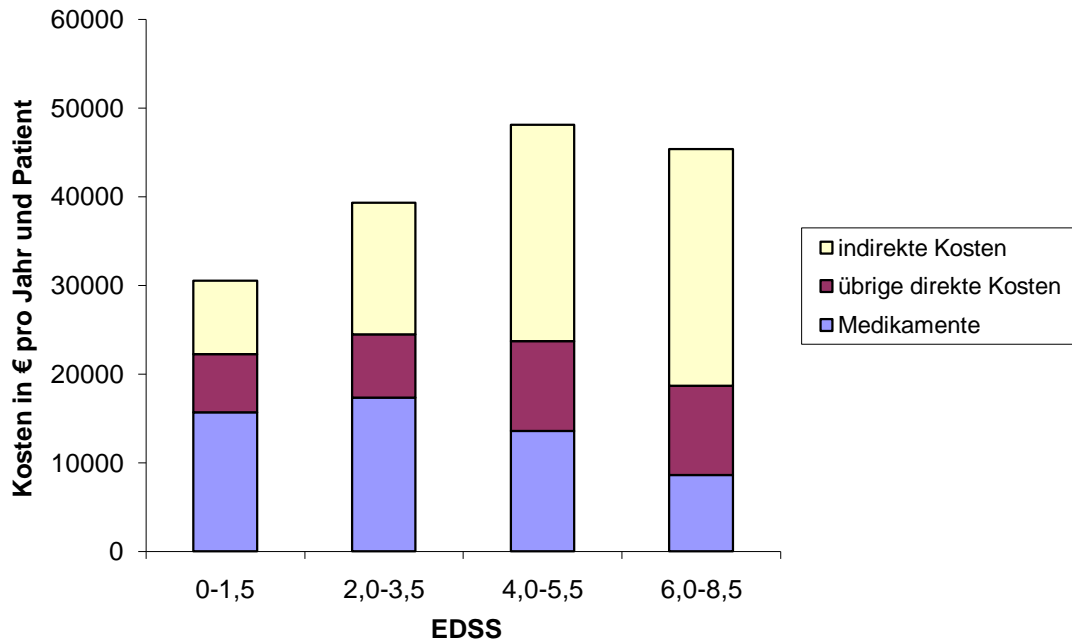


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Krankheitsschwere und Medikamentenkosten, übrigen direkten Kosten und indirekten Kosten

Die Kosten der ambulanten Versorgung betrugen nur 5,2% der Gesamtkosten. Diese Kosten unterteilten sich in Arztbesuche (41,2%) und nicht-ärztliche Therapien wie z.B. Physiotherapie (58,8%). Der Kostenanteil für ambulante Versorgung ist auch in den von Kobelt et al durchgeführten Studien niedrig: in den USA betrug er 4% der Gesamtkosten (G. Kobelt, J. Berg, D. Atherly, & O. Hadjimichael, 2006), in Schweden 5,6% (Berg et al., 2006) und in Deutschland 7,7% (Kobelt, Berg, Lindgren, Elias, et al., 2006). Die vorliegende Studie konnte nicht zeigen, dass die Arztkosten bei steigendem EDSS-Wert zunehmen. Sie betrugen 210 ± 114 € bei einem EDSS von bis zu 1,5 und 209 ± 146 € bei EDSS-Werten über 6,0. Dagegen nehmen die Heilmittelkosten (Physio- und, Ergotherapie, Logopädie etc.) von 201 ± 482 € auf 492 ± 553 € zu. Abbildung 22 gibt einen Überblick über die direkten Kosten im Vergleich zur Studie *Cost and quality of life of multiple sclerosis in Germany* (Kobelt, Berg, Lindgren, Elias, et al., 2006), in welcher Tysabri noch nicht auf dem Markt war.

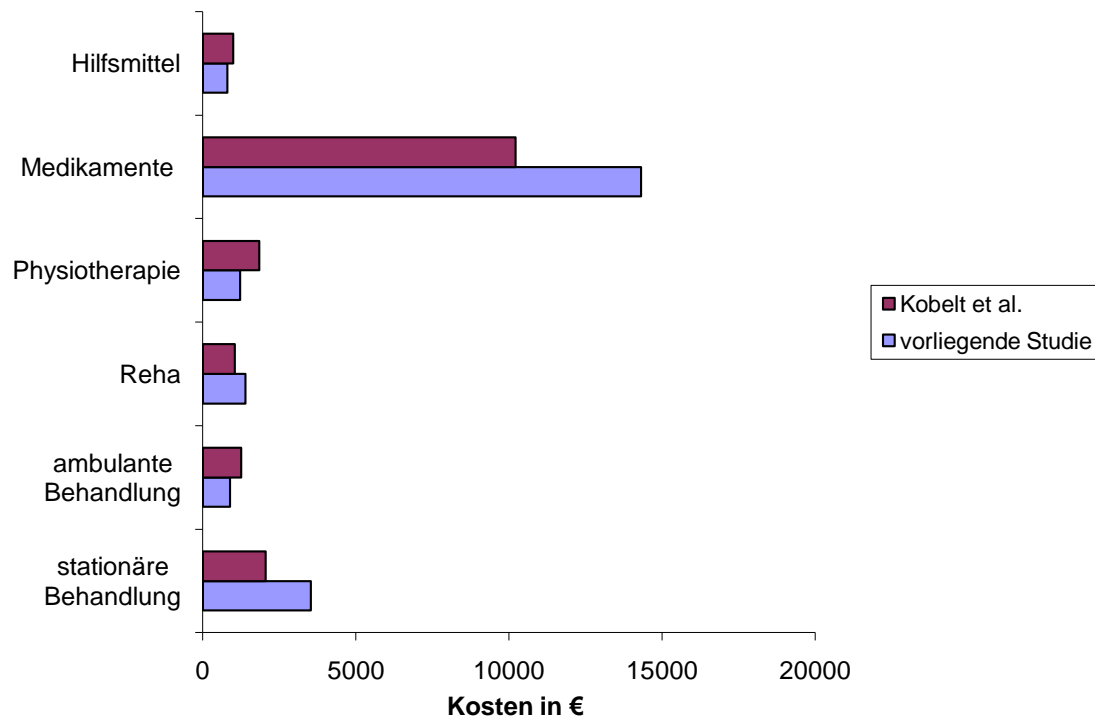


Abbildung 22: Vergleich von direkten Kostenfaktoren zwischen der Studie von Kobelt et al. (Kobelt, Berg, Lindgren, Elias, et al., 2006) und der vorliegenden Studie.

In der vorliegenden Studie wurden keine Angaben zur informellen Pflege erhoben. Dies ist ein weiterer Grund für das geringe Ansteigen der Krankheitskosten bei zunehmendem Schweregrad. Informelle Pflege bezeichnet den finanziellen Verlust pflegender Angehöriger und ist in vielen Studien der treibende Kostenfaktor bei höhergradig behinderten MS-Patienten. So stiegen beispielsweise in der deutschen Studie von Kobelt et al. die Kosten für informelle Pflege von ca. 600 € pro Jahr bei niedrigen EDSS-Werten auf über 20 000 € für Patienten in den fortgeschrittensten Stadien an (Kobelt, Berg, Lindgren, Elias, et al., 2006). In ihrer gesamteuropäischen Studie (Kobelt, Berg, Lindgren, Fredrikson, et al., 2006) ergab sich eine Erhöhung der Gesamtkosten um das drei- bis vierfache bei Patienten mit einem EDSS von >7 im Gegensatz zu Patienten mit EDSS-Werten von <4. Dies liegt neben einem Anstieg der indirekten Kosten vor allem an der Zunahme der informellen Pflege. Einschränkungen der vorliegenden Studie sind der geringe Anteil pflegebedürftiger Studienteilnehmer

und dass die informelle Pflege, welche sich oft nur schwer erfassen lässt, nicht berücksichtigt wurde.

Die indirekten Kosten betrugen 17 252 € pro Patient und Jahr. Sie sind eng mit dem EDSS-Stadium und dem Anteil der Frührentner verknüpft, hängen aber auch von dem Bruttosozialprodukt des jeweiligen Landes ab, in dem die Studie durchgeführt wurde (Kobelt, Berg, Lindgren, Fredrikson, et al., 2006).

Die 2006 veröffentlichte deutsche Studie (Kobelt, Berg, Lindgren, Elias, et al., 2006) beziffert die indirekten Kosten mit 16 911 €.

5.2 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie mit unterschiedlichen Instrumenten erfasst: dem EuroQuol (EQ-5D und EQ VAS) sowie dem FAMS (siehe Kapitel Patienten und Methoden).

Die Ergebnisse aller drei Skalen bestätigten die Hypothese einer abnehmenden Lebensqualität mit zunehmender Beeinträchtigung durch die Krankheit. Es kann ebenfalls eindeutig gesagt werden, dass die Lebensqualität von Menschen mit MS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung stark vermindert ist. Aber auch verglichen mit anderen chronischen Erkrankungen liegt sowohl in dieser Studienkohorte als auch in anderen Studien zur Lebensqualität bei MS-Patienten ein stärkerer Verlust von körperlichem und geistigem Wohlbefinden vor (Wu, Minden, Hoaglin, Hadden, & Frankel, 2007).

5.2.1 EQ-5D

Vergleicht man die Lebensqualität der hier befragten MS-Patienten mit einer repräsentativen Befragung der deutschen Bevölkerung (König et al., 2005), die ebenfalls mit dem EuroQuol-Instrument durchgeführt wurde, erkennt man beachtliche Unterschiede: In jeder der fünf Dimensionen schneiden die von MS betroffenen Personen wesentlich schlechter ab als die Allgemeinbevölkerung (siehe Abbildung). In der Dimension „Schmerzen/körperliche Beschwerden“ wurden von 69% der Teilnehmer Probleme angegeben. Im FAMS wurde die explizite Frage nach Schmerzen jedoch nur von 54%

mit ja beantwortet, sodass der tatsächliche Anteil von MS-Patienten mit Schmerzen niedriger ist als die Darstellung suggeriert.

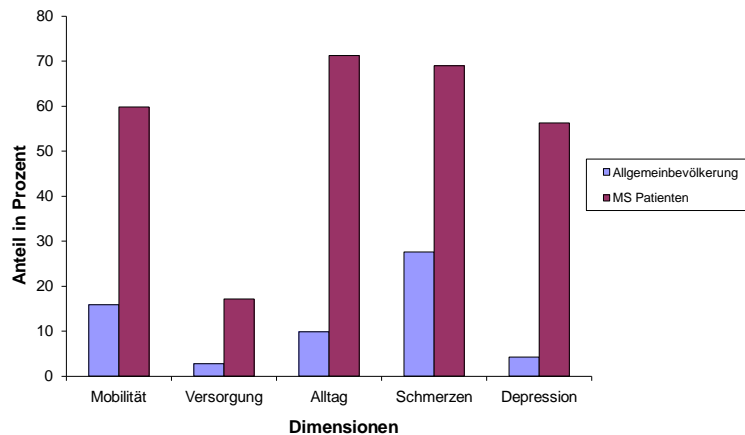


Abbildung 23: Anteil der MS-Patienten mit Problemen in den EQ-5D-Dimensionen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (König et al., 2005)

Abbildung 23 zeigt die Häufigkeit der Werte auf der Skala von 0-100, die von den Studienteilnehmern gewählt wurde, um ihren heutigen Gesundheitszustand zu beschreiben, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. In Abbildung 24 ist die Verteilung der EQ VAS-Werte in Abhängigkeit vom Alter dargestellt. Wiederum erkennt man, dass die Durchschnittswerte der MS-Patienten deutlich unter denen der Allgemeinbevölkerung liegen und dass die Lebensqualität von MS-Patienten schon im jungen Erwachsenenalter rapide abnimmt.

Ein Vergleich der Lebensqualität zwischen verschiedenen Krankheiten zeigte, dass Multiple Sklerose die Lebensqualität stärker beeinträchtigt als andere chronische Erkrankungen (Langelaan et al., 2007).

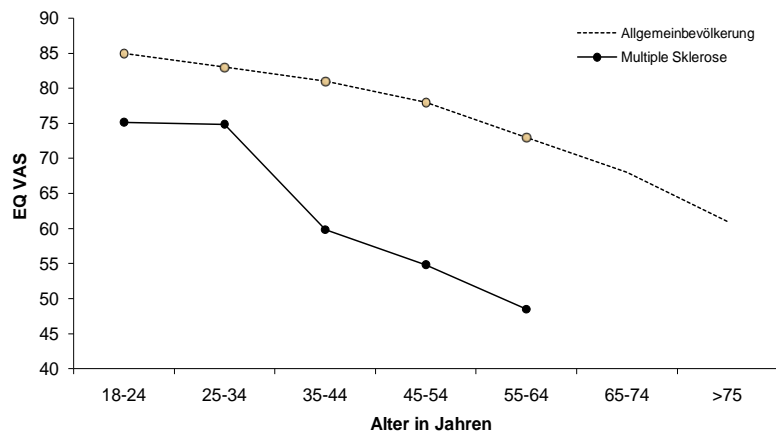
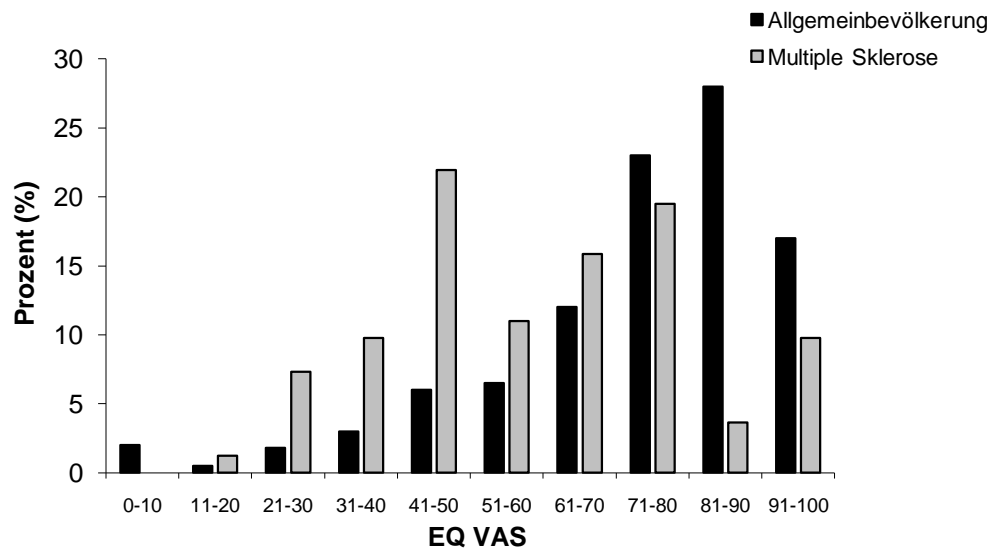


Abbildung 24 und 25 : EQ VAS- Werte im Vergleich zwischen MS-Patienten und der Allgemeinbevölkerung stratifiziert nach Punktwert (Abb. 24) und Alter (Abb. 25).

5.2.2 FAMS

Das Functional Assessment of Multiple Sclerosis ist ein Instrument zur Messung von Lebensqualität speziell bei Multipler Sklerose. Erwartungsgemäß nahm die Lebensqualität mit zunehmender Behinderung ab (Hypothese 3). Allerdings fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen mit einem EDSS-Wert von 2,0-3,5 und von 4,0-5,5. Die Untersuchung legt nahe, dass sich die Lebensqualität mit zunehmendem Alter und zunehmender Krankheitsdauer verschlechtert und bestätigt den beim BDI II beobachteten Befund, dass Personen mit einem Alter von unter 30 Jahren bei Diagnosestellung positiver mit ihrer Erkrankung umgehen können.

Der größte Zusammenhang wurde zwischen der Lebensqualität, gemessen mit dem FAMS, und Depression sowie Fatigue gefunden.

Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Studien unabhängig davon, welches Instrument zur Messung der Lebensqualität verwendet wurde (Benedict et al., 2005; F. Patti et al., 2003).

In einer italienischen Studie aus dem Jahr 2006 (F. Patti et al., 2007), in der ebenfalls der FAMS angewandt wurde, waren ähnlich unserer Studie hohes Alter, Depression und stark ausgeprägte Krankheitssymptome Prädiktoren für eine herabgesetzte Lebensqualität. Beide Studien deuten außerdem einen Einfluss des Bildungsniveaus an, der jedoch in der vorliegenden Studie knapp unter dem Signifikanzniveau lag.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit einer umfassenden Versorgung von MS-Patienten, auch im Bezug auf psychische Probleme.

Gerade für SPMS- und PPMS-Patienten, denen mit Medikamenten nicht ausreichend geholfen werden kann, sollten Rehabilitationsmaßnahmen und Programme zur Krankheitsbewältigung ausreichend zur Verfügung stehen. Eine Steigerung der Lebensqualität durch Fitnesskurse und Rehabilitation konnte nachgewiesen werden (F Patti et al., 2002; Petajan et al., 1996).

5.2.3 BDI II

Depression zählt zu den wichtigsten Faktoren, die zu einer eingeschränkten Lebensqualität führen (Mitchell et al., 2005). In einer kanadischen Studie mit dem Titel: *Major depression in multiple sclerosis: a population based perspective* von Patten et al. aus dem Jahr 2003 wurden die im Rahmen einer großen nationalen Umfrage erhobenen Ergebnisse von MS-Patienten mit denen der Allgemeinbevölkerung und denen anderer chronischer Erkrankungen im Bezug auf Depression verglichen.

Dabei lag die Rate der schweren Depressionen unter den Umfrageteilnehmern mit MS bei 15,7%, in der übrigen Bevölkerung bei 7,4% und erreichte bei Personen mit anderen chronischen Erkrankungen, MS ausgenommen, eine Rate von 9,1%.

In der vorliegenden Studie litten zum Umfragezeitpunkt 11,5% an einer mittelschweren und 9,2% an einer schweren Depression.

Dies weist auf eine besonders hohe Belastung affektiver depressiver Störungen von MS-Betroffenen hin, die auch in anderen Studien gefunden werden konnte (Montel & Bungener, 2007; Wu et al., 2007).

Die höchste Prävalenz von schwerer Depression lag laut Patten et al. bei Personen unter 45 Jahren und nahm darüber stark ab. Es wurde weiter berichtet, dass die Prävalenz von Depression mit dem Alter bei MS-Patienten sowie in der Allgemeinbevölkerung rückläufig ist. In unserer Analyse waren Depressionen am häufigsten bei Patienten im Alter zwischen 35 und 54 Jahren zu finden und waren sowohl darüber als auch darunter weniger häufig. Es ließ sich feststellen, dass die Krankheitsdauer, trotz einer Tendenz zu depressiverer Stimmungslage mit Zunahme der Dauer, keinen signifikanten Einfluss auf den BDI II-Wert hatte ($p=0,180$). Allerdings spielte das Alter bei Diagnosestellung eine Rolle, zugunsten der Personen, bei denen die Diagnose im Alter von unter 30 Jahren gestellt wurde ($p=0,034$).

In beiden Studien wirkte sich Fatigue signifikant negativ auf die Stimmungslage aus ($p<0,01$).

Ebenso wie eine longitudinale US-amerikanische Studie mit 607 MS-Betroffenen (Beal et al., 2007) erhielten wir keine signifikanten Unterschiede für Depression bei Männern und Frauen.

5.3 Stärken und Schwächen der Studie

5.3.1 Stichprobenauswahl

In dieser Studie wurden die Teilnehmer in der Spezialambulanz einer Universitätsklinik rekrutiert. Es wurden alle Patienten, die an einer gesicherten MS litten, gebeten an der Studie teilzunehmen. Es handelt sich also nicht um eine populationsbasierte Studie, welche die tatsächlichen Eigenschaften von MS-Patienten besser abbilden würde und so eher einen Rückschluss auf die Gesamtpopulation deutscher MS-Betroffener zulassen würde.

Im Vergleich zu anderen Krankheitskostenstudien sind in der vorliegenden Studie Personen mit leichter Erkrankung etwas überrepräsentiert und schwer eingeschränkte Patienten nur schwach vertreten. Der durchschnittliche EDSS-Wert lag bei $3,4 \pm 2,0$, während er in einer schwedischen Studie von Kobelt und Mitarbeitern $5,1 \pm 2,2$ betrug (Berg et al., 2006) und in allen neun teilnehmenden Ländern der Studie jeweils zwischen 3,8 und 5,1 lag (Kobelt, Berg, Lindgren, Fredrikson, et al., 2006). Diese Verteilung resultiert aus dem Setting, da in MS-Spezialambulanzen typischerweise viele Patienten mit neu aufgetretener MS, geringem Behinderungsgrad (niedrigem EDSS-Wert) sowie ein hoher Anteil an Patienten, die mit immunmodulierenden Präparaten behandelt werden, anzutreffen sind (Baumhackl et al., 2002; Ganzinger et al., 2004; G. Kobelt, 2006).

In Studien bei denen die Rekrutierung über nationale MS-Verbände erfolgte, besteht im Gegensatz dazu eine Tendenz zu schwerer betroffenen und langjährig an MS erkrankten Personen (Kobelt, Berg, Lindgren, & Jonsson, 2006).

Außerdem sind Patienten, die einmal im Monat mit Tysabri behandelt werden und daher häufiger als andere MS-Patienten die Ambulanz besuchten, möglicherweise besser vertreten und stellen eine Subgruppe besonders kostenintensiver MS-Patienten da. Daher kann man die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht ohne Anpassungen auf alle MS-Patienten Deutschlands übertragen. Die MS-spezifischen Medikamente wie Tysabri werden nur in spezialisierten Einrichtungen verabreicht.

Wie die Ergebnisse zeigen, beeinflusst die Verteilung der Verlaufsformen die Höhe der Gesamtkosten von RRMS-, SPMS- und PPMS-Patienten nicht erheblich, aber die Anteile direkter und indirekter Kosten weichen stark voneinander ab und somit die Beteiligung verschiedener Kostenträger.

Die gesundheitsbezogene und die krankheitsspezifische Lebensqualität sind bei RRMS-Patienten im Allgemeinen höher als bei den anderen Verlaufsformen.

Es zeigten sich Differenzen in der Verteilung der Verlaufsformen in den unterschiedlichen Studien zur MS. Es wird jedoch auch von Pugliatti angemerkt, dass die fließenden Übergänge zwischen den Formen RRMS und SPMS eine klare Definition erschweren. (M. Pugliatti et al., 2006) Außerdem beruhen epidemiologische Angaben zur Verteilung der Verlaufsformen auf klinischen Datensets und repräsentieren daher die MS-Gesamtpopulation nicht exakt. Gleiches gilt auch für die vorliegende Studie. In einer epidemiologischen Studie aus Österreich (Baumhackl et al., 2002) findet man eine unserer Stichprobe ähnliche Verteilung der Verlaufsformen:

	<i>Verteilung der Verlaufsformen</i>	<i>Vergleich mit Daten aus Österreich</i>
Schubförmig remittierend (RRMS)	67,8 %	64 %
Sekundär chronisch progredient (SPMS)	25,3 %	28 %
Primär chronisch progredient (PPMS)	4,5 %	4 %
Übergang von RRMS zu SPMS	2,3 %	
Nicht definiert		4 %

Tabelle 29: Anteil der Verlaufsformen im Vergleich mit der Studie (Ganzinger et al., 2004)

Es gibt jedoch auch Studien mit sehr abweichenden Verteilungen (Kobelt, Berg, Lindgren, Elias, et al., 2006). In den Studien von Kobelt et al. wird nur zwischen „relapsing-remitting“ und „progressive“ MS unterschieden und die Verlaufsformen nicht in die Auswertung einbezogen.

Die Einteilung nach Krankheitsverlauf spielt klinisch und therapeutisch eine große Rolle, denn die Behandlungsoptionen hängen unmittelbar davon ab. Sie gibt aber wenig Auskunft darüber, wie stark ein Patient von der MS betroffen ist, weswegen sich der Expanded Disability Status Score (EDSS) als „Stadieneinteilung“ durchgesetzt hat. Die EDSS-Werte haben auch deshalb eine hohe Bedeutung, weil sie in Therapiestudien zur

Beurteilung des Behandlungserfolges herangezogen werden. Sie sind daher in den meisten Krankheitskostenstudien zur MS entscheidend, denn man hat versucht Effektivität bzw. Kosteneffektivität von Schubprophylaxemedikamenten anhand der Veränderung der EDSS-Werte in einem definierten Zeitraum zu messen.

Da es sich bei der Expanded Disability Status Scale um eine Ordinalskala und nicht um eine metrische Skala handelt, ist es mathematisch nicht zulässig, aus den EDSS-Werten einen Mittelwert zu bilden (M. P. Amato & Portaccio, 2007). Trotzdem geschieht dies fast immer mangels einer besseren Vergleichsmöglichkeit zwischen unterschiedlichen Studien, so auch hier.

Der mittlere EDSS-Wert in der vorliegenden Studie beträgt $3,4 \pm 2,0$. In der Referenzstudie von Kobelt in Deutschland liegt er bei $3,8 \pm 2,3$ und ist somit vergleichbar. In Schweden beispielsweise ist der durchschnittliche EDSS-Wert mit $5,1 \pm 2,2$ wesentlich höher (Kobelt, Berg, Lindgren, Fredrikson, et al., 2006). Dies hat seine Ursache zumindest teilweise in der oben erwähnten Art der Rekrutierung (Klinik vs. MS-Gesellschaft).

5.3.2 Stichprobengröße

Es handelt sich in der vorliegenden Studie im Vergleich zu anderen bereits durchgeführten MS-Kostenstudien (Kobelt, Berg, Lindgren, Kerrigan, et al., 2006) um eine relativ kleine Studienkohorte. Einschränkungen ergeben sich hierdurch in Bezug auf die Repräsentativität aller MS-Patienten in Deutschland. Trotzdem konnten in dieser Studie viele der erwarteten Ergebnisse besonders im Bereich Lebensqualität mit eindeutiger Signifikanz bestätigt werden.

Bei den einzelnen Kostenkomponenten ergeben sich durch die kleine Fallzahl hohe Standardabweichungen.

Der Zeitraum der Datenerhebung wurde zu Beginn der Studie auf ein Quartal festgelegt. Durch ein Follow-Up sowie die Neueinschließung weiterer Patienten sollen Standardabweichungen, Selektionsbias und Recall-bias in einer nachfolgenden Studie gemindert werden.

Die Teilnahmequote lag mit 75,7% über derer anderer Studien ähnlichen Designs (Ganzinger et al., 2004). Dabei sollte unterschieden werden zwischen einer Rekrutierung in MS-Zentren, die durch persönliche Ansprache erfolgte und einer Rekrutierung in MS-Gesellschaften, die per Post oder Email durchgeführt wurde. Bei letzterer ist die Teilnahmerate im Allgemeinen geringer, jedoch die Anzahl der zur Verfügung stehenden potentiellen Teilnehmer höher.

5.3.3 Methodik

Die Studie wurde nach dem *bottom-up* Ansatz (s.o.) durchgeführt. Dies ermöglicht eine wesentlich genauere Erfassung der Kosten als dies mit der *top-down* Methode möglich wäre, birgt jedoch gewisse Risiken. Darunter der Recall-bias, welcher die ungenaue Erinnerung von Studienteilnehmern bezeichnet und in dieser Studie, in der ein Zeitraum von drei Monaten abgefragt wurde, möglicherweise eine Rolle spielt.

Eine Stärke der Studie ist, dass die Einteilung nach Schweregraden nicht wie in einigen anderen Untersuchungen nach Selbsteinschätzung der Studienteilnehmer erfolgte, sondern dass jeder Teilnehmer in Rahmen der Studie eine ausführliche neurologische Untersuchung erhielt, wobei der EDSS und der MSFC erhoben wurde.

Da ein wesentliches Interesse an der Korrelation zwischen Krankheitskosten und Schweregrad besteht, schien dieses Vorgehen lohnenswert, weil sich hieraus eine zuverlässigere Zuteilung der Teilnehmer zu den Schweregraden ergibt.

Der MSFC wurde, obwohl er eine objektivere Stadieneinteilung erlaubt, bei der Auswertung weniger stark berücksichtigt, weil er in den meisten anderen Krankheitskostenstudien keine Erwähnung findet und somit weniger Vergleichsmöglichkeiten bietet.

Der Interviewereffekt konnte durch einen vollständig standardisierten Fragebogen minimiert werden. Lediglich schwer Betroffene, die ein nicht ausreichendes Seh- oder Schreibvermögen besaßen, wurde der Fragebogen vorgelesen. Teilweise wurde er auch zu Hause mit Hilfe von Angehörigen ausgefüllt.

Inwieweit dies einen Einfluss auf die Angaben hatte, konnte aufgrund der geringen Zahl entsprechender Fälle nicht untersucht werden.

Die Preise für sämtliche einzelnen Kostenpunkte wurden vor Auswertung der Studie festgelegt (z.B. die Kosten für einen Tag Krankenhausaufenthalt), sodass sie von den tatsächlich gezahlten Beträgen im Einzelfall abweichen können. Ebenso wurde der Produktivitätsverlust anhand des deutschen Durchschnittsverdienstes errechnet und nicht der tatsächliche monatliche Verdienst der Betroffenen zugrunde gelegt.

Hierbei wurde der Humankapitalansatz verwendet, welcher eine Überschätzung des Produktivitätsverlustes bewirken könnte, weil eine Neubesetzung der nach Renteneintritt frei gewordenen Stelle nicht berücksichtigt wird. Mit dem Friktionskostenansatz vermeidet man dieses Problem. Dennoch wurde zugunsten der Vergleichbarkeit mit anderen Studien und zur Vereinfachung in dieser Studie der Humankapitalansatz angewandt.

Insgesamt kann die Studie im Bezug auf die Krankheitskosten bei MS weitgehend die Ergebnisse der Referenzstudie von Frau Dr. Kobelt untermauern. Wie sich die Kosten im Zuge der Einführung weiterer neuer MS-Medikamente entwickeln, muss in weiteren Forschungsarbeiten gezeigt werden. Auch der Effekt dieser Therapien auf die Lebensqualität ist noch nicht eindeutig gezeigt worden.

Zusammenfassung

Die aktuellen Diskussionen und die in ganz Europa stattfindenden Reformen des Gesundheitssektors verdeutlichen die wachsende Bedeutung von ökonomischen Aspekten in der Medizin.

Eine der grundlegenden Formen von gesundheitsökonomischen Studien sind Krankheitskostenstudien. Sie ermitteln die durchschnittlichen Kosten pro Jahr für einen Patienten mit einer bestimmten Erkrankung. Die Kosten werden aus gesellschaftlicher Perspektive berechnet, das heißt sämtliche durch die Krankheit verursachten Kosten sind relevant.

In dieser Studie wurden die Krankheitskosten für Multiple Sklerose (MS) bestimmt. MS, eine chronisch entzündliche Erkrankung des ZNS, betrifft auch junge Menschen und zählt zu den kostenintensivsten neurologischen Erkrankungen. Die Kosten wurden für einen Zeitraum von drei Monaten mittels Fragebogen erhoben. Ein weiterer Teil der Arbeit bestand in der Erfassung der Lebensqualität von MS-Patienten. Er wurde mit allgemeinen (EQ-5D) und speziell für Multiple Sklerose (FAMS) entwickelten Instrumenten erhoben. An der Studie nahmen 87 MS-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 41,5 Jahren teil.

Die Analyse ergab mittlere jährliche Gesamtkosten pro MS-Patient von 39 900 €. Davon waren 56,5% direkte Kosten, der übrige Anteil wurde durch Arbeitsausfall bzw. Frührente indirekt verursacht. Die indirekten Kosten nahmen mit der Krankheitsschwere zu; der Anteil der Personen, die aufgrund der MS-Erkrankung nicht berufstätig waren lag bei 46%. Der Beschäftigungsstatus korrelierte linear mit dem EDSS-Wert.

Pro Jahr und Patient fielen durchschnittlich 22 536 € direkte Kosten an, davon waren 14 319 € Medikamentenausgaben. Der zweitgrößte direkte Kostenfaktor waren mit 3 530 € Krankenhausaufenthalte.

Bei den direkten Kosten war der Zusammenhang zwischen Krankheitsschwere und Kosten nicht so eindeutig, da die Medikamentenkosten, die den größten Anteil an den direkten Kosten darstellten, mit zunehmender Krankheitsschwere abnahmen.

Die Lebensqualität der Studienteilnehmer nahm, wie erwartet, mit stärkerer Ausprägung der Erkrankung ab.

Einen signifikant negativen Einfluss auf die Lebensqualität hatten außerdem Depression, Fatigue, Alter, Krankheitsdauer sowie ein höheres Alter bei Diagnosestellung.

Depression und Fatigue besaßen in den univariaten Untersuchungen die höchste Korrelation zur Lebensqualität. Untereinander standen diese beiden Aspekte in starkem Zusammenhang.

Multiple Sklerose stellt für die Betroffenen, aber auch für die Gesellschaft als Ganzes eine hohe Belastung dar. Durch eine optimale und frühe Behandlung kann möglicherweise ein Ausscheiden aus dem Berufsleben verzögert werden. Dadurch könnten indirekte Kosten eingespart werden und eine höhere Lebensqualität erzielt werden.

Die hohe psychische Belastung der Erkrankung legt nahe, dass nicht nur eine medizinische sondern auch eine psychotherapeutische Versorgung bei vielen MS- Patienten notwendig ist.

Summary

The current discussions and changes of the health care sector throughout Europe underline the growing impact of economic aspects in medicine.

One of the elementary forms of health economic studies are cost of illness studies. They determine the annual mean cost of a patient with a given disease. Costs are calculated out of a social perspective, which means all costs caused by the disease are included.

This study evaluated the cost of illness for multiple sclerosis (MS). MS, a chronic inflammatory disease of the central nervous system, affects also young people and counts among the most cost intense neurological diseases. Costs were collected with the help of a questionnaire for a period of three months. A further aspect of this work consisted of an exploration of the quality of life within patients affected by multiple sclerosis. It was conducted with the help of both general and specific instruments. 87 MS patients with an average age of 41.5 years took part in this study.

The analysis resulted in total mean annual costs of 39 900 € per patient, 56.5% of which were direct costs, while the remaining part was caused indirectly by work loss or early retirement. Indirect costs rose in step with the severity of MS; the rate of persons, who were not working because of MS was 46%. The employment status correlated directly with the EDSS score.

Direct costs per year and patient amounted to 22 536 €, 14 319 € of which were drug costs. The second largest part were 3530 € for in-patient care.

For direct costs the correlation between stage of disease and costs was not as obvious, because drug costs, which make up the biggest part of direct costs, decrease in the advanced stages of MS.

As expected, quality of life decreased with higher levels of the disease.

A significant negative influence was exerted by depression, fatigue, age and duration of the disease, as well as higher age at the time of diagnosis. Depression and fatigue had the highest correlation to quality of life. Both aspects stood in a strong relation to each other. Multiple sclerosis places a high burden on the affected persons, but also on society as a whole. By means of an optimal and early treatment it may be possible to delay early retirement. Thus indirect costs could be minimized and quality of life optimized. The high psychological toll of the illness suggests that only medical treatment is insufficient and must be supplemented in many cases by psychotherapy.

Quellenverzeichnis

- Amato, M., Battaglia, M., Caputo, D., Fattore, G., Gerzeli, S., Pitaro, M., et al. (2002). The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. *J Neurol*, 249(2), 152-163.
- Amato, M. P., & Portaccio, E. (2007). Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 259(1-2), 118-122.
- Amelung, V. E., Krauth, C. (2011). Gabler Wirtschaftslexikon. *Stichwort: gesundheitsbezogene Lebensqualität*,
- Arnold, A. (2005). Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol*, 139(6), 1101-1108.
- Barbotte, E., Guillemin, F., Chau, N., & Group, L. (2001). Prevalence of impairments, disabilities, handicaps and quality of life in the general population: a review of recent literature. *Bull World Health Organ*, 79(11), 1047-1055.
- Baumhackl, U., Eibl, G., Ganzinger, U., Hartung, H. P., Mamoli, B., Pfeiffer, K. P., et al. (2002). Prevalence of multiple sclerosis in Austria. Results of a nationwide survey. *Neuroepidemiology*, 21(5), 226-234.
- Beal, C. C., Stuifbergen, A. K., & Brown, A. (2007). Depression in multiple sclerosis: a longitudinal analysis. *Arch Psychiatr Nurs*, 21(4), 181-191.
- Beck, A. T., & Beamesderfer, A. (1974). Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*, 7(0), 151-169.
- Beck, A. T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). Manual for the Beck Depression Inventory-II. *Harcourt Assessment, Inc. ,San Antonio, Texas*.
- Benedict, R. H., Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., et al. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci*, 231(1-2), 29-34.
- Benito-Leon, J., Martinez-Martin, P., Frades, B., Martinez-Gines, M. L., de Andres, C., Meca-Lallana, J. E., et al. (2007). Impact of fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Mult Scler*, 13(5), 645-651.
- Berg, J., Lindgren, P., Fredrikson, S., & Kobelt, G. (2006). Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S75-85.
- Bisanz, J.; T. E. C. M. a. E. R. (2007). Tool Review - Beck Depression Inventora- 2nd Edition. Retrieved from http://www.cup.ualberta.ca/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=27&Itemid=234

- Brettschneider, J., Tumani, H., Kiechle, U., Muche, R., Richards, G., Lehmsiek, V., et al. (2009). IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS One*, 4(11), e7638.
- Bundesministerium für Arbeit und Soziales. (2006). Statistisches Taschenbuch 2006
- Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. (2004). Neue Zuzahlungs- und Finanzierungsregelungen nach dem Gesetz zur Modernisierung der Gesetzlichen Krankenversicherung.
http://www.bvkm.de/dokumente/pdf/Rechtsratgeber/neue_zuzahlungsregelungen_im_ueberblick.pdf Retrieved 27.01.2009
- Carton, H., Loos, R., Pacolet, J., Versieck, K., & Vlietinck, R. (1998). Utilisation and cost of professional care and assistance according to disability of patients with multiple sclerosis in Flanders (Belgium). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64(4), 444-450.
- Casado, V., Martínez-Yélamos, S., Martínez-Yélamos, A., Carmona, O., Alonso, L., Romero, L., et al. (2006). Direct and indirect costs of Multiple Sclerosis in Baix Llobregat (Catalonia, Spain), according to disability. *BMC Health Serv Res*, 6, 143.
- Casado, V., Romero, L., Gubieras, L., Alonso, L., Moral, E., Martinez-Yelamos, S., et al. (2007). An approach to estimating the intangible costs of multiple sclerosis according to disability in Catalonia, Spain. *Mult Scler*, 13(6), 800-804.
- Cella, D. F., Dineen, K., Arnason, B., Reder, A., Webster, K. A., karabatsos, G., et al. (1996). Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology*, 47(1), 129-139.
- Cutter, G. R., Baier, M. L., Rudick, R. A., Cookfair, D. L., Fischer, J. S., Petkau, J., et al. (1999). Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 122 (Pt 5), 871-882.
- Dunbar-Jacob, J., Erlen, J., Schlenk, E., Stilley, C. (2003). Introduction. *Quality of life research*, 12 Suppl 1, 1.
- Egner, A., Phillips, V. L., Vora, R., & Wiggers, E. (2003). Depression, fatigue, and health-related quality of life among people with advanced multiple sclerosis: results from an exploratory telerehabilitation study. *NeuroRehabilitation*, 18(2), 125-133.
- EuroQuol Group. (1990). EuroQuol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16, 199-208.
- Fischer, J. S., LaRocca, N. G., Miller, D. M., Ritvo, P. G., Andrews, H., & Paty, D. (1999). Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Mult Scler*, 5(4), 251-259.
- Flachenecker, P., Muller, G., Konig, H., Meissner, H., Toyka, K. V., & Rieckmann, P. (2006). ["Fatigue" in multiple sclerosis. Development and validation of the "Wurzbürger Fatigue Inventory for MS"]. *Nervenarzt*, 77(2), 165-166, 168-170, 172-164.

- Flachenecker, P., Zettl, U. (2006). Epidemiologie *Multiple Sklerose* (pp. S. 11): Elsevier Urban & Fischer.
- Forbes, A., While, A., Mathes, L., & Griffiths, P. (2006). Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*, 20(1), 67-78.
- Ganzinger, U., Badelt, C., Vass, K., Strasser-Fuchs, S., Fazekas, F., Berger, T., et al. (2004). [Health care costs of multiple sclerosis in Austria. Cross-sectional study including consideration of quality of life]. *Nervenarzt*, 75(10), 1000-1006.
- Graf von der Schulenburg, J., Greiner, W., Jost, F., Klusen, N., Kubin, M., Leidl, R., et al. (2008). German recommendations on health economic evaluation: third and updated version of the Hanover Consensus. *Value Health*, 11(4), 539-544.
- Graf von der Schulenburg, J. M. (2007). Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. *Gesundh ökon Qual manag*, 2007(12), 285-290.
- Grima, D., Torrance, G., Francis, G., Rice, G., Rosner, A., & Lafortune, L. (2000). Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 6(2), 91-98.
- Hemmer, B., Stüve, O., Kieseier, B., Schellekens, H., & Hartung, H. (2005). Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 4(7), 403-412.
- Henriksson, F., Fredrikson, S., Masterman, T., & Jönsson, B. (2001). Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol*, 8(1), 27-35.
- Henriksson, F., & Jonsson, B. (1998). The economic cost of multiple sclerosis in Sweden in 1994. *Pharmacoeconomics*, 13(5 Pt 2), 597-606.
- Henriksson, F., & Jönsson, B. (1998). The economic cost of multiple sclerosis in Sweden in 1994. *Pharmacoeconomics*, 13(5 Pt 2), 597-606.
- Henze, T., Rieckmann, P., & Toyka, K. V. (2006). Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol*, 56(2), 78-105.
- Hermann, B., Vickrey, B., Hays, R., Cramer, J., Devinsky, O., Meador, K., et al. (1996). A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy Res*, 25(2), 113-118.
- Hobart, J., Kalkers, N., Barkhof, F., Uitdehaag, B., Polman, C., & Thompson, A. (2004). Outcome measures for multiple sclerosis clinical trials: relative measurement precision of the Expanded Disability Status Scale and Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler*, 10(1), 41-46.
- Hutchinson, M. (2007). Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag*, 3(2), 259-268.

- Hutchinson, M., Kappos, L., Calabresi, P. A., Confavreux, C., Giovannoni, G., Galetta, S. L., et al. (2009). The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol*, 256(3), 405-415.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (o.J.). Aufgaben, Arbeitsweise und Ziele. http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Information flyer.pdf. Retrieved 06.01.09
- IQWiG. (2009). *Arbeitspapier Kostenbestimmung*.
- Jones, P. (2008). All About Multiple Sclerosis. Retrieved 26.08, 10, from <http://www.multiple-sclerosis.org/facts.html>
- Kappos, L. (1999). *Neurostatus Standardised Neurological Examination and Assessment of Kurtzke's functional System and Expanded Disability Status Scale*. Unpublished manuscript, Basel.
- Kappos, L., Freedman, M. S., Polman, C. H., Edan, G., Hartung, H. P., Miller, D. H., et al. (2007). Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*, 370(9585), 389-397.
- Kappos, L., Lechner-Scott, J., Lienert, C., Baumhackl, U., Hartung, H.-P., Mamoli, B., Rieckmann, P. (1998). *Expanded Disability Status Scale (EDSS) Stellenwert in der Beurteilung des Krankheitsgeschehens bei MS*. Conference Paper, Basel.
- Kappos, L., Polman, C. H., Freedman, M. S., Edan, G., Hartung, H. P., Miller, D. H., et al. (2006). Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 67(7), 1242-1249.
- Kobelt, G. (2000). *Outcomes Research in Multiple Sclerosis*.
- Kobelt, G. (2006). Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S24-33.
- Kobelt, G. (2006). Health economic issues in MS. *Int MS J*, 13(1), 17-26, 16.
- Kobelt, G., Berg, J., Atherly, D., & Hadjimichael, O. (2006). Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*, 66(11), 1696-1702.
- Kobelt, G., Berg, J., Atherly, D., & Hadjimichael, O. (2006). Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*, 66(11), 1696-1702.
- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Anten, B., Ekman, M., Jongen, P., et al. (2006). Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S55-64.

- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Battaglia, M., Lucioni, C., & Uccelli, A. (2006). Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S45-54.
- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Elias, W., Flachenecker, P., Freidel, M., et al. (2006). Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S34-44.
- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Elias, W. G., Flachenecker, P., Freidel, M., et al. (2006). Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S34-44.
- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Fredrikson, S., & Jonsson, B. (2006). Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(8), 918-926.
- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Gerfin, A., & Lutz, J. (2006). Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S86-95.
- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Izquierdo, G., Sánchez-Soliño, O., Pérez-Miranda, J., et al. (2006). Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S65-74.
- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., & Jonsson, B. (2006). Costs and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S5-13.
- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Kerrigan, J., Russell, N., & Nixon, R. (2006). Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S96-104.
- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Plesnilla, C., Baumhackl, U., Berger, T., et al. (2006). Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S14-23.
- Konsensusgruppe. (1999). Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 72, 485-490.
- Krauth, C., Hessel, F., Hansmeier, T., Wasem, J., Seitz, R., & Schweikert, B. (2005). [Empirical standard costs for health economic evaluation in Germany -- a proposal by the working group methods in health economic evaluation]. *Gesundheitswesen*, 67(10), 736-746.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. *Neurology*, 33(11), 1444-1452.
- König, H. H., Bernert, S., & Angermeyer, M. C. (2005). Gesundheitszustand der deutschen Bevölkerung: Ergebnisse einer repräsentativen Befragung mit dem EuroQol-Instrument. *Gesundheitswesen*, 67, 173-182.

- Langelaan, M., de Boer, M. R., van Nispen, R. M., Wouters, B., Moll, A. C., & van Rens, G. H. (2007). Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other chronic conditions. *Ophthalmic Epidemiol*, 14(3), 119-126.
- Lassmann, H., Brück, W., & Lucchinetti, C. (2007). The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*, 17(2), 210-218.
- Lauer, K. (2010). Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 10(3), 421-440.
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907-911.
- Marrie, R., & Horwitz, R. (2010). Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 9(8), 820-828.
- McCartney, K. E., H. (Ed.) (2007) Gelbe Liste 2007. Neu Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50(1), 121-127.
- Miller, D. H., Weinshenker, B. G., Filippi, M., Banwell, B. L., Cohen, J. A., Freedman, M. S., et al. (2008). Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 14(9), 1157-1174.
- Miller, D. M., Rudick, R. A., Cutter, G., Baier, M., & Fischer, J. S. (2000). Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. *Arch Neurol*, 57(9), 1319-1324.
- Miltenburger, C., & Kobelt, G. (2002). Quality of life and cost of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 104(3), 272-275.
- Mitchell, A., Benito-León, J., González, J., & Rivera-Navarro, J. (2005). Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol*, 4(9), 556-566.
- Montel, S., & Bungener, C. (2007). [Mood and emotional disorders in Multiple Sclerosis: a literature review]. *Rev Neurol (Paris)*, 163(1), 27-37.
- Murphy, N., Confavreux, C., Haas, J., König, N., Roullet, E., Sailer, M., et al. (1998). Economic evaluation of multiple sclerosis in the UK, Germany and France. *Pharmacoeconomics*, 13(5 Pt 2), 607-622.
- Naughton, M. J., & Shumaker, S. A. (2003). The case for domains of function in quality of life assessment. *Qual Life Res*, 12 Suppl 1, 73-80.

- Nortvedt, M., & Riise, T. (2003). The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Mult Scler*, 9(1), 63-72.
- Noseworthy, J. H., Vandervoort, M. K., Wong, C. J., & Ebers, G. C. (1990). Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group. *Neurology*, 40(6), 971-975.
- O'Brien, J., Ward, A., Patrick, A., & Caro, J. (2003). Cost of managing an episode of relapse in multiple sclerosis in the United States. *BMC Health Serv Res*, 3(1), 17.
- Orlewska, E., Mierzejewski, P., Zaborski, J., Kruszewska, J., Wicha, W., Fryze, W., et al. (2005). A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur J Neurol*, 12(1), 31-39.
- Ozakbas, S., Cagiran, I., Ormeci, B., & Idiman, E. (2004). Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 218(1-2), 3-7.
- Patti, F., Cacopardo, M., Palermo, F., Ciancio, M. R., Lopes, R., Restivo, D., et al. (2003). Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*, 211(1-2), 55-62.
- Patti, F., Ciancio, M., Reggio, E., Lopes, R., Palermo, F., Cacopardo, M., et al. (2002). The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol*, 249(8), 1027-1033.
- Patti, F., Russo, P., Pappalardo, A., Macchia, F., Civalleri, L., & Paolillo, A. (2007). Predictors of quality of life among patients with multiple sclerosis: an Italian cross-sectional study. *J Neurol Sci*, 252(2), 121-129.
- Petajan, J., Gappmaier, E., White, A., Spencer, M., Mino, L., & Hicks, R. (1996). Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 39(4), 432-441.
- Phillips, L. J., & Stuifbergen, A. K. (2006). The influence of metamemory on the quality of life of persons with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*, 38(6), 428-434.
- Poeck, K., Hacke, W. (2006). *Neurologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Polman, C., O'Connor, P., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D., et al. (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 354(9), 899-910.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., et al. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 58(6), 840-846.

- Prescott, J., Factor, S., Pill, M., & Levi, G. (2007). Descriptive analysis of the direct medical costs of multiple sclerosis in 2004 using administrative claims in a large nationwide database. *J Manag Care Pharm*, 13(1), 44-52.
- Pugliatti, M., Harbo, H., Holmøy, T., Kampman, M., Myhr, K., Riise, T., et al. (2008). Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*, 188, 34-40.
- Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vecsei, L., et al. (2006). The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*, 13(7), 700-722.
- Pugliatti, M., Sotgiu, S., Solinas, G., Castiglia, P., & Rosati, G. (2001). Multiple sclerosis prevalence among Sardinians: further evidence against the latitude gradient theory. *Neurol Sci*, 22(2), 163-165.
- Ragonese, P., Aridon, P., Salemi, G., D'Amelio, M., & Savettieri, G. (2008). Mortality in multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol*, 15(2), 123-127.
- Richards, R. G., Sampson, F. C., Beard, S. M., & Tappenden, P. (2002). A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess*, 6(10), 1-73.
- Rojas, J., Romano, M., Ciapponi, A., Patrucco, L., & Cristiano, E. (2010). Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD006643.
- Rosati, G. (2001). The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*, 22(2), 117-139.
- Rudick, R., Antel, J., Confavreux, C., Cutter, G., Ellison, G., Fischer, J., et al. (1997). Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol*, 42(3), 379-382.
- Rudick, R., Miller, D., Clough, J., Gragg, L., & Farmer, R. (1992). Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*, 49(12), 1237-1242.
- Rudick, R. A., Miller, D., Hass, S., Hutchinson, M., Calabresi, P. A., Confavreux, C., et al. (2007). Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol*, 62(4), 335-346.
- Schmidt, R. M., Hoffmann, F.A. (2006). Genetik und Disposition *Multiple Sklerose* Elsevier Urban & Fischer.
- Schmidt, R. M., Hoffmann, F.A. (2006). Klinik der Multiplen Sklerose *Multiple Sklerose* (pp. S. 55-56): Elsevier Urban & Fischer.
- Schweikert, A., Berthele, A., Hemmer, B. (2008). State of the Art - Multiple Sklerose. *PharmaFokus ZNS Thieme*, 5. Jahrg. 2008, 6-8.
- Schöffski, O., Schulenburg, J.-M. G. v. d., (2007). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*: Springer.

- Schöffski, O., Schulenburg, J.-M. Graf v.d. (2007). 4.3 Kosten und Nutzen im Gesundheitswesen aus: *Gesundheitsökonomische Evaluationen* (pp. 50-55): Springer.
- Schöffski, O., Schulenburg, J.-M. Graf v.d. (2007). *Gesundheitsökonomische Evaluationen* (dritte vollständig überarbeitete Auflage ed.) Springer.
- Schöffski, O., & Uber, A. (2000). *Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen*. Hamburg: Springer.
- Sommer, N. (2006). *Frühe Therapie der Multiplen Sklerose*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Spain, L. A., Tubridy, N., Kilpatrick, T. J., Adams, S. J., & Holmes, A. C. (2007). Illness perception and health-related quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 116(5), 293-299.
- Stadelmann, C., Wegner, C., & Brück, W. (2010). Inflammation, demyelination, and degeneration - Recent insights from MS pathology. *Biochim Biophys Acta*.
- Swingler, R. J., & Compston, D. A. (1992). The morbidity of multiple sclerosis. *Q J Med*, 83(300), 325-337.
- The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. (2004). *Multiple Sclerosis National clinical guidelines for Diagnosis and management in primary and secondary care*.
- Tintore, M., Rovira, A., Rio, J., Tur, C., Pelayo, R., Nos, C., et al. (2008). Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*, 70(13 Pt 2), 1079-1083.
- Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V. (April 2006). Vergütungsliste für krankengymnastische/physiotherapeutische/podologische Leistungen, Massagen und medizinische Bäder sowie Stimm-, Sprech-, Sprach- und Ergotherapie.
- Verbraucherportal für Finanzen und Versicherungen. (2005). Zuzahlungen in der gesetzlichen Krankenversicherung (Stand 01.01.2005). Retrieved 27.01.2009 12:00, 2009
- Whetten-Goldstein, K., Sloan, F., Goldstein, L., & Kulas, E. (1998). A comprehensive assessment of the cost of multiple sclerosis in the United States. *Mult Scler*, 4(5), 419-425.
- WHO. (2000). Economic Evaluations. In W. H. Organisation (Eds.), Workbook 8 Available from http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_MSD_MSB_00.2i.pdf
- Wiendl, H., Kieseier, B. C., Gold, R., Hohlfeld, R., Bendszus, M., & Hartung, H. P. (2006). [Revision of McDonald's new diagnostic criteria for multiple sclerosis]. *Nervenarzt*, 77(10), 1235, 1237-1245.
- Wu, N., Minden, S. L., Hoaglin, D. C., Hadden, L., & Frankel, D. (2007). Quality of life in people with multiple sclerosis: data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. *J Health Hum Serv Adm*, 30(3), 233-267.

		EQ-5D index score			p		EQ-5D VAS			p
	N (%)	Mean	SD	Median (Min-Max)		N (%)	Mean	SD	Median (Min-Max)	
Total	87 (100%)	0,79	0,19	0,81 (0,18-1,00)		82 (100%)	61,72	20,09	60,00 (20-100)	
Geschlecht										
Männlich	30 (34,5 %)	0,78	0,21	0,85 (0,18-1,00)	0,924	28 (34,1%)	63,39	22,46	66,50	0,576
Weiblich	57 (65,5%)	0,80	0,18	0,81 (0,18-1,00)		54 (65,9%)	60,85	18,92	60,00 (27-100)	
Alter										
< 30 J.	15 (17,2%)	0,92	0,09	0,89 (0,79-1,00)	<0,01	14 (17,1%)	77,07	12,54	78,50 (60-96)	<0,01
30-39 J.	23 (26,4%)	0,85	1,66	0,89 (0,18-1,00)		22 (26,8%)	69,68	17,69	70,00 (40-100)	
40-49 J.	28 (32,2%)	0,75	0,22	0,79 (0,18-1,00)		26 (31,7%)	54,81	18,98	50,00 (20-96)	
50-59 J.	17 (19,5%)	0,71	0,20	0,79 (0,26-0,90)		16 (19,5%)	50,25	16,23	48,00 (28-80)	
>= 60 J.	4 (4,6%)	0,70	0,15	0,74 (0,49-0,81)		4 (4,9%)	55,00	31,09	45,00 (30-100)	
Verlaufsform										
RRMS	59 (67,8%)	0,84	0,15	0,89 (0,18-1,00)	<0,01	56 (68,3%)	67,11	18,02	68,00 (27-100)	<0,01
SPMS	24 (27,6%)	0,67	0,24	0,79 (0,18-1,00)		22 (26,8%)	50,14	19,17	47,50 (27-100)	
PPMS	4 (4,6%)	0,79	0,08	0,79 (0,70-0,90)		4 (4,9%)	50,00	25,82	50,00 (20-80)	
Krankheitsdauer										
<10 Jahre	50 (58,8%)	0,84	0,17	0,89 (0,18-1,00)	< 0,01	47 (58,0%)	68,19	17,39	70,00 (40-100)	<0,01
>10 Jahre	35 (41,2%)	0,73	0,21	0,79 (0,18-1,00)		34 (42,0%)	52,24	20,18	50,00 (20-100)	
Alter bei Diagnose										
Bis 30 Jahre	37 (43,0%)	0,83	0,19	0,89(0,18-1,00)	0,122	35 (43,2%)	65,20	20,95	68,00 (20-100)	0,127
Über 30 Jahre	49 (57,0%)	0,77	0,19	0,79 (0,18-1,00)		46 (56,8%)	59,11	19,46	50,00 (27-100)	
Zahl der Arztbesuche										
bis 2	38 (52,8%)	0,84	0,18	0,89 (0,18-1,00)	0,049	37 (52,9%)	63,86	20,60	65,00 (27-100)	0,263
mehr als 2	34 (47,2%)	0,76	0,18	0,79 (0,18-1,00)		33 (47,1%)	56,88	18,70	60,00 (20-95)	

EDSS										
0-1,5	26 (29,9%)	0,89	0,11	0,89 (0,50-1,00)	<0,01	25 (30,5%)	75,24	16,41	77,00 (40-100)	<0,01
2,0-3,5	24 (27,6%)	0,84	0,10	0,89 (0,50-1,00)		22 (26,8%)	63,55	15,41	62,5 (40-100)	
4,0-5,5	21 (24,1%)	0,76	0,21	0,79 (0,18-1,00)		20 (24,4%)	55,15	15,70	50,00 (28-80)	
6,0-8,5	16 (18,4%)	0,62	0,25	0,70 (0,18-0,90)		15 (18,3%)	45,27	22,36	40,00 (20-100)	
Familienstatus										
Verheiratet/Lebensgemeinschaft	51 (59,3%)	0,78	0,20	0,79 (0,18-1,00)	0,313	47 (58,0%)	60,23	18,78	60,00 (27-100)	0,325
Geschieden/getrennt lebend	11 (12,8%)	0,83	0,12	0,89 (0,49-0,90)		11 (13,6%)	61,82	18,88	55,00 (30-95)	
alleinstehend	23 (26,7%)	0,81	0,21	0,89 (0,18-1,00)		22 (27,2%)	65,23	22,89	69,00 (20-100)	
verwitwet	1 (1,2%)	0,70	0	0,70		1 (1,2%)	30,00	0	30,00	
BDI II										
Keine Depression	30 (35,3%)	0,89	0,16	0,90 (0,29-1,00)	<0,01	29 (35,8%)	75,28	19,86	80,00 (30-100)	<0,01
Minimale Depression	17 (20,0%)	0,73	0,19	0,79 (0,18-1,00)		16 (19,8%)	50,88	12,05	50,00 (31-73)	
Leichte Depression	20 (23,5%)	0,78	0,19	0,84 (0,18-0,90)		20 (24,7%)	55,65	21,02	57,50 (20-85)	
Mittelschwere Depression	10 (11,8%)	0,71	0,26	0,79 (0,18-0,89)		9 (11,1%)	55,89	12,68	55,00 (40-80)	
Schwere Depression	8 (9,4%)	0,73	0,16	0,79 (0,50-0,90)		7 (8,6%)	52,57	10,16	50,00 (40-68)	
FAMS										
Bis 100	34 (43,0%)	0,70	0,21	0,79 (0,18-0,90)	<0,01	32 (42,1%)	49,75	15,26	50,00 (20-100)	<0,01
> 100	45 (57,0%)	0,86	0,16	0,89 (0,18-1,00)		44 (57,9%)	71,00	18,70	74,00 (30-100)	
Begleiterkrankungen										
Ja	30 (34,5%)	0,71	0,25	0,79 (0,18-1,00)	0,017	29 (35,4%)	55,86	19,79	50,00 (27-100)	0,043
Nein	57 (65,5%)	0,84	0,14	0,89 (0,38-1,00)		53 (64,4%)	64,92	19,71	65,00 (20-100)	

Bruttoeinkommen										
< 300 Euro	3 (8,1%)	0,79	0,09	0,79 (0,70-0,89)	0,375	3 (8,6%)	36,00	12,17	30,00 (28-50)	0,031
301-900 Euro	9 (24,3%)	0,85	0,15	0,89 (0,50-1,00)		9 (25,7%)	78,89	14,58	80,00 (60-96)	
901-1300 Euro	4 (10,8%)	0,87	0,10	0,84 (0,79-1,00)		4 (11,4%)	61,25	13,15	57,50 (50-80)	
1301-1700 Euro	4 (10,8%)	0,84	0,13	0,84 (0,70-1,00)		3 (8,6%)	63,67	20,98	71,00 (40-80)	
1701-2300 Euro	5 (13,5%)	0,95	0,06	0,99 (0,89-1,00)		4 (11,4%)	85,50	12,66	84,50 (73-100)	
2301-2900 Euro	7 (18,9%)	0,79	0,14	0,79 (0,50-0,90)		7 (20,0%)	67,43	10,98	68,00 (49-80)	
2901-3600 Euro	3 (8,1%)	0,93	0,12	0,99 (0,79-1,00)		3 (8,6%)	87,00	14,73	95,00 (70-96)	
> 3600 Euro	2 (5,4%)	0,89	0,00	0,89 (0,89-0,89)		2 (5,7%)	75,00	7,07	75,00 (70-80)	
Schulabschluss										
Hauptschule	25 (30,5%)	0,76	0,21	0,79 (0,18-1,00)	0,088	23 (29,9%)	60,91	21,23	55,00 (30-100)	0,919
Realschule	29 (35,4%)	0,86	0,11	0,89 (0,50-1,00)		28 (36,4%)	62,07	18,50	60,00 (20-100)	
Abitur/Fachhochschulreife	28 (34,1%)	0,77	0,24	0,85 (0,18-1,00)		26 (33,8%)	61,00	22,25	66,50 (27-96)	
MFIS										
0-28	29 (33,3%)	0,89	0,16	0,90 (0,18-1,00)	<0,01	28 (34,1%)	74,71	18,25	78,50 (30-100)	<0,01
29-46	31 (35,6%)	0,80	0,15	0,81 (0,29-1,00)		29 (35,4%)	60,66	16,89	60,00 (30-95)	
>46	27 (31,0%)	0,69	0,22	0,79 (0,18-0,90)		25 (30,5%)	48,40	16,49	50,00 (20-100)	

Tabelle 30: EQ-5D und EQ VAS, Ergebnisübersicht der univariaten Analyse

	N (%)	Mean	SD	Median (Min-Max)	p
Total	79 (100%)	109,67	29,97	110 (28-166)	
Geschlecht					0,889
Männlich	27 (34,2%)	109,37	27,72	114 (50-166)	
Weiblich	52 (65,8%)	109,83	31,34	107 (28-156)	
Alter					0,007
< 30 J.	14 (17,7%)	130,21	26,66	142,5 (76-157)	
30-39 J.	21 (26,6%)	117,81	30,72	124 (63-166)	
40-49 J.	26 (32,9%)	96,54	29,50	94 (28-146)	
50-59 J.	15 (19,0%)	105,20	22,74	99 (71-140)	
>= 60 J.	3 (3,8%)	93,00	5,57	92 (88-99)	
Verlaufsform					0,401
RRMS	55 (69,6%)	112,20	32,35	114 (28-166)	
SPMS	21 (26,6%)	104,91	23,13	99 (71-146)	
PPMS	3 (3,8)	96,67	27,54	95 (70-125)	
Krankheitsdauer					0,024
<10 Jahre	45 (57,7%)	116,31	29,87	118 (50-166)	
>10 Jahre	33 (42,3%)	100,21	28,34	97 (28-154)	
Alter bei Diagnose					0,021
Bis 30 Jahre	35 (44,9%)	118,80	29,06	123 (63-166)	
Über 30 Jahre	43 (55,1%)	102,77	29,23	99 (28-151)	
Zahl der Arztbesuche					0,068
bis 2	35 (53,8%)	116,17	29,70	119 (50-166)	
mehr als 2	30 (46,2%)	103,07	28,41	101,5 (28-145)	
EDSS					0,015
0-1,5	24 (30,4%)	125,21	29,20	134,5 (63-166)	
2,0-3,5	24 (30,4%)	104,71	27,99	104,5 (56-154)	
4,0-5,5	17 (21,5%)	105,29	33,00	110 (28-156)	
6,0-8,5	14 (17,7%)	96,86	21,50	93,5 (70-138)	
Familienstatus					0,847
Verheiratet/Lebensgemeinschaft	48 (61,5%)	107,70	29,85	104,5 (28-166)	
Geschieden/ getrennt lebend	10 (12,8%)	110,70	30,60	122,5 (50-145)	
alleinstehend	20 (25,6%)	113,80	31,81	120 (63-157)	
BDI II					<0,01
Keine Depression	27 (35,1%)	137,26	18,90	144 (88-166)	
Minimale Depression	16 (20,8%)	108,75	28,67	104,5 (78-140)	
Leichte Depression	17 (22,1%)	99,88	21,39	98 (70-141)	
Mittelschwere Depression	10 (13,0%)	83,00	13,45	83 (63-109)	
Schwere Depression	7 (9,1%)	64,14	20,62	71 (28-85)	

Begleiterkrankungen					0,153
ja	28 (35,4%)	102,75	29,68	98 (28-156)	
nein	51 (64,6%)	113,47	29,74	118 (50-166)	
Bruttoeinkommen					0,341
<300 Euro	2 (5,9%)	83,00	0,00	83 (83-83)	
301-900 Euro	9 (26,5%)	122,56	32,65	124 (56-156)	
901-1300 Euro	4 (11,8%)	134,00	10,92	132,5 (124-147)	
1301-1700 Euro	3 (8,8%)	101,67	39,32	88 (71-146)	
1701-2300 Euro	4 (11,8%)	141,93	14,93	140 (128-157)	
2301-2900 Euro	7 (20,6%)	112,71	27,48	124 (82-141)	
2901-3600 Euro	3 (8,8%)	126,00	35,55	114 (98-166)	
>3600 Euro	2 (5,9%)	128,00	12,73	128 (119-137)	
Schulabschluss					0,084
Hauptschule	22 (28,9%)	100,05	30,32	93,5 (28-157)	
Realschule	27 (35,5%)	110,26	30,13	121 (50-156)	
Abitur/FH-Reife	27 (35,5%)	120,37	26,31	124 (71-166)	
MFIS					<0,01
0-28	27 (34,2%)	138,82	15,80	140 (98-166)	
29-46	28 (35,4%)	107,36	21,35	107 (56-148)	
>46	24 (30,4%)	79,58	16,77	83 (28-112)	
EQ5D index					<0,01
bis 0,5	11 (13,9%)	91,27	22,15	88 (56-140)	
>0,5-0,85	29 (36,7%)	98,97	26,39	97 (28-141)	
>0,85	39 (49,4%)	122,82	28,97	124 (50-166)	
EQ VAS					<0,01
bis 50	30 (39,5%)	91,47	24,49	89 (28-140)	
bis 60	9 (11,8%)	101,56	23,09	97 (76-139)	
bis 80	26 (34,2%)	123,54	23,32	126 (56-156)	
über 80	11 (14,5%)	139,45	29,88	110,5 (28-166)	

Tabelle 31: FAMS, Ergebnisse der univariaten Analyse

Autor	Land der Erhebung	n	Veröffentlichung	Erhebung	Erhebungsart
Carton, H.	Belgien	184	1998	1995/96	Strukturiertes Interview und Tagebuch 4 Wochen
Henriksson, F.	Schweden	8000?	1998	1994	Aggregatdaten
Murphy, N.	UK, Deutschl., Frankreich	267	1998	1995/96	Interview
Whetten-Goldstein, K.	USA	606	1998	1994	Telefoninterview
Grima, D T	Kanada	153	2000	1997	Fragebogen in MS-Klinik
Henriksson, F.	Schweden	413	2001	1998	Fragebogen
Miltenburger, C., Kobelt, G.	Deutschland	737	2002	1999/2000	Fragebogen
Kobelt, G.	UK	619	2002	1999/2000	Fragebogen
Kobelt, G.	Schweden	413	2002	1999/2000	Fragebogen
Amato, M.	Italien	552	2002	1996	Tagebuch für 3 Monate und Interview
O'Brien, J	USA	4634	2003	2002	Aggregatdaten
Ganzinger, U.	Österreich	895	2004	1999	Fragebogen (n=1760), Fragebogen in MS Ambulanz (n=274), persönliches Interview (n=97)
Orlewska, E.	Polen	148	2004	2001	Interview, Fragebogen
Casado, V.	Spanien	200	2006	2001/2002	Fragebogen in MS Unit
Berg, J.	Schweden	1339	2006	2005	Fragebogen
Kobelt, G.	Deutschland	2973	2006	2005	Fragebogen
Kobelt, G.	Österreich	1019	2006	2005	Fragebogen
Kobelt, G.	Schweiz	1101	2006	2005	Fragebogen
Kobelt, G.	Italien	921	2006	2005	Fragebogen
Kobelt, G.	Belgien	799	2006	2005	Fragebogen
Kobelt, G.	Niederlande	1549	2006	2005	Fragebogen
Kobelt, G.	Spanien	1848	2006	2005	Fragebogen
Kobelt, G.	USA	1909	2006	2003	Fragebogen
Kobelt, G.	UK	2048	2006	2005	Fragebogen
Berg, J., Kobelt, G.	Schweden	1339	2006	2005	Fragebogen
Prescott, J.	USA	10099	2007	2004	top down
Casado, V.	Spanien	211	2007	2006	Fragebogen in MS-Ambulanz

Autor	Kostenarten	Kostenzeitraum	Gesamtkosten
Carton, H.	direkte	1 Jahr (5 Jahre für Hilfsmittel; 4 Wochen für Pflege, Medikamente)	9336 ECU /Jahr /Patient
Henriksson, F.	indirekte, direkte	1 Jahr	1736 MSEK/ Jahr
Murphy, N.	direkte	3 Monate	US\$ /3 Monate/ Patient
Whetten-Goldstein, K.	direkte, indirekte	1 Jahr	34103 US\$/Jahr /Patient
Grima, D T	MS-Schub Kosten	Dauer des Schubes bzw. 12 Monate	3113 Can.\$ relapse cost /Jahr /Patient
Henriksson, F.	indirekte, direkte, intangible	1 Monat	53246 € /Jahr/ Patient
Miltnerburger, C., Kobelt, G.	indirekte, direkte, intangible	k.A.	65 400 DM /Jahr/ Patient
Kobelt, G.	indirekte, direkte, intangible	k.A.	16700 £ /Jahr/ Patient
Kobelt, G.	indirekte, direkte, intangible	k.A.	409 000 SK/ Jahr / Patient
Amato, M.	direkte, indirekte	3 Monate	9910000 ITL /3 Monate/ Patient
O'Brien, J	direkte Kosten pro MS-Schub indirekte, direkte und informelle Versorgung	90 Tage 3 Monate (12 Monate für stat. Aufenth. und Hilfsmittel)	243; 1847; 12.870 \$/ relapse (90 days)/ Patient
Ganzinger, U.	indirekte, direkte und informelle Versorgung	3 Monate (12 Monate für stat. Aufenth. und Hilfsmittel)	46.935 € /Jahr/ Patient
Orlewska, E.	direkte, indirekte	5 Monate	PLN/ 5 Monate/Patient
Casado, V.	indirekte, direkte	1 Jahr: stat. Beh.; 3 Monate: ambul. Beh.; 15 Tage: Medikamente	24.272 € /Jahr/ Patient
Berg, J.	direkte, indirekte, (intangible)	3 Monate (12 Monate für Hilfsmittel; 1 Monat für Medikamente)	53601/Jahr/ Patient
Kobelt, G.	indirekte, direkte, intangible	3 Monate (s.o.)	39998€ /Jahr/ Patient
Kobelt, G.	indirekte, direkte, intangible	3 Monate (s.o.)	40300€ /Jahr/ Patient
Kobelt, G.	indirekte, direkte	3 Monate (s.o.)	65000 CHF/ Jahr/ Patient
Kobelt, G.	indirekte, direkte	3 Monate (s.o.)	38800€ /Jahr/ Patient
Kobelt, G.	indirekte, direkte, intangible	3 Monate (s.o.)	32500€ /Jahr/ Patient
Kobelt, G.	indirekte, direkte, intangible	3 Monate (s.o.)	29400€ /Jahr/ Patient
Kobelt, G.	indirekte, direkte, intangible	3 Monate (s.o.)	33456€ /Jahr/Patient
Kobelt, G.	indirekte, direkte, intangible	3 Monate (s.o.)	47215 \$/Jahr/ Patient
Kobelt, G.	indirekte, direkte	3 Monate (s.o.)	30 263 £/ Jahr/ Patient
Berg, J., Kobelt, G.	indirekte, direkte	3 Monate (s.o.)	53601 € /Jahr/ Patient
Prescott, J.	direkte	1 Jahr	12879 \$/ Jahr/ Patient
Casado, V.	intangible	k.A.	nur intangible: 4400 € /Jahr/ Patient (if one QALY lost= 55000 €)

Tabelle 32: Ergebnisse der Literaturrecherche zu Krankheitskostenstudien bei MS

		Kosten pro Patient und Jahr in US\$ PPP (2007) angepasst an die Inflationsrate				
		Gesamtkosten	direkt	indirekt	Kosten pro Schub	
Carton, H.	Belgium		12821	NA		
Henriksson, F.	Sweden					
Murphy, N.	UK, Germany, France					
Whetten-Goldstein, K.	USA	47555	12090	24961		
Grima, D T	Canada				3162	
Henriksson, F.	Sweden	72629	48734	23895		
Milttenburger, C., Kobelt, G.	Germany	43757	25161	18597		
Kobelt, G.	UK	31407				
Kobelt, G.	Sweden	49737				
Amato, M.	Italy	30344	6534	23810		
O'Brien, J	USA				243/1847/12870	
Ganzinger, U.	Austria	62545	24056	24073		
Orlewska, E.	Poland	21938	7591	14347		
Casado, V.	Spain	38108	24901	13207		
Berg, J.	Sweden	67006	45566	21440		
Kobelt, G.	Germany	48352	27909	20443		
Kobelt, G.	Austria	47456	23080	17260		
Kobelt, G.	Switzerland	39719	18851	15074		
Kobelt, G.	Italy	47191	33447	13756		
Kobelt, G.	Belgium	37795	24261	13495		
Kobelt, G.	Netherlands	34109	18501	15635		
Kobelt, G.	Spain	47883	35326	12559		
Kobelt, G.	USA	51642	32413	19230		
Kobelt, G.	UK	50504	31888	18648		
Prescott, J.	USA		14087			
Casado, V.	Spain				3049	
Wienemann, G.	Germany	45573	25683	19788		
Matschay	Poland	36575/ 18093	21162/ 2197	15413/ 15896		
McCrone	UK	39166	25988	13122		

Tabelle 33: Übersicht über die ermittelten Kosten der gefundenen Krankheitskostenstudie

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Berger, Boudriot, Burchart, Czubayko, Dabrock, Daut, Eilers, Feuser, Fuch-Winkelmann, Gerdes, Gress, Grzeschik, Grundmann, Gudermann, Hamer, Herrmann-Lingen, Hertl, Hilt, Höffgen, Hofmann, Holst, Hoyer, Jungclas, Kann, Klose, Klenk, Koolman, Krieg, Kroll, Lang, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Martin, Möller, Moll, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Plant, Printz, Renz, Richter, Riße, Röhm, Röper, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schrader, Steininger, Stiletto, Tibesku, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Westermann, Werner, Wündisch, Wulf, Zovko aus Marburg.

Hesterberg aus Kassel

Rolf aus Hamburg

Amadori aus Padua, Italien

Rainer aus Meran, Italien.

Danksagung

Zuerst danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Richard Dodel für die Überlassung des Themas, die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Unterstützung bei der Umsetzung der Studie.

Ebenso bin ich Frau Dr. Monika Balzer-Geldsetzer zu großem Dank verpflichtet für viel konstruktive Kritik, für das aufmerksame Korrekturlesen der Arbeit, aber v.a. auch für die Organisationsarbeit vor und während der Studie.

Besonders danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. Jens-Peter Reese für die kontinuierliche Begleitung dieser Arbeit, für die er zu jedem Zeitpunkt und bei jeder Fragestellung zur Verfügung stand, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und bei vielem anderem.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. Björn Tackenberg danken für seine wertvolle Unterstützung bei der Rekrutierung von Studienteilnehmern.

Frau Dr. Anne Wellek danke ich für die geduldige Beantwortung aller meiner Fragen zum Thema MS und ebenfalls für die Hilfe bei der Rekrutierung.

Frau Babette von Hagen möchte ich für ihre große Hilfsbereitschaft während des klinischen Teils der Studie danken.

Axel John danke ich für die gute Zusammenarbeit im Rahmen des Follow-ups der Studie und Lisa Foltz für die Zweiteingabe der Daten.

Sabine Euker, Anne Jacobi und Max Lichti habe ich viele gute Erinnerungen an die Zeit in der MS-Ambulanz und während meines PJ-Tertials in der Notaufnahme der Neurologischen Klinik zu verdanken.

Herrn Prüter von der Firma team busch GmbH, Hamburg danke ich für die Erstellung des Programms zur Dateneingabe.

Außerdem danke ich meinen Freunden Ute, Manuela, Johanna, Alina, Valérie, Veronika, Christian, Kybel und Giorgos für die gemeinsame Studienzeit und Nienke und Angela für die tolle Freundschaft.

Meinen Mitbewohnerinnen vom Schwanhof Julia R., Julia K., Vanessa, Inga und Vera für eine unvergessliche Zeit und dafür, dass wir wie eine Familie waren.

Matthias, dir danke ich für dein immer offenes Ohr und deine offenen Arme, für den Mut, den du mir zusprichst, deine Unterstützung während des Studiums und die Hilfe bei technischen Problemen dieser Arbeit und dafür, dass das Leben mit dir so viel schöner ist.

Vor allem aber danke ich meinen Eltern und Geschwistern, durch die ich immer starken Rückhalt erfahren habe, dafür, dass ihr immer da seid, mein Studium und diese Arbeit möglich gemacht habt und für Eure Liebe.